

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



“Parámetros clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad por covid-19 en el Hospital III- EsSalud, Chimbote, 2021”

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO PROFESIONAL DE MÉDICO
CIRUJANO**

Autor:

Bach. Rospigliosi Gamboa, María Carolina

ORCID: 0000-0002-4399-563X

Asesor:

Mc Mg. Alpaca Salvador, Hugo Aurelio

ORCID: 0000-0002-6805-6786

Nuevo Chimbote - Perú

2023-02-24

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



Revisado y V^oB^o de:

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Hugo Alpaca', is positioned above a horizontal line.

Mc Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador

ASESOR

DNI: 18212554

ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL DE MEDICINA
HUMANA



Revisado y V^oB^o de:

Mc Mg. Rafael Roberto Beltrán Osorio

PRESIDENTE

DNI: 32811980

ID ORCID: 0000-0001-6464-0697

Mc Mg. Washington Alfonso Trujillo Ulloa

SECRETARIO

DNI: 41483225

ID ORCID: 0000-0002-8315-9943

Mc Mg. Hugo Aurelio Alpaca Salvador

INTEGRANTE

DNI: 18212554

ID ORCID: 0000-0002-6805-6786

ACTA DE CALIFICACIÓN DE LA SUTENTACIÓN DE LA TESIS

En el Distrito de Nuevo Chimbote, en la Universidad Nacional de Santa, en el
Aula Magna 02 EPMH - Campus 2 UNS, siendo las 16:15 horas del
día 24 de febrero del 2023, dando cumplimiento a la Resolución N°
056-2023-UNS-FC, se reunió el Jurado Evaluador presidido por Mc.Mg. Rafael
Beltrán Osorio, teniendo como miembros a Mc.Mg. Washington
Trujillo Ulloa (secretario) (a), y Mc.Mg. Hugo A. Alpaca Salvador (integrante),
para la sustentación de tesis a fin de optar el título de Médico Cirujano

realizado por el, (la), (los) tesista (as) Bach. María Carolina Rospigliosi Gamboa
quien (es) sustentó (aron) la tesis intitulada:
"Parámetros clínicos y Biomarcadores predictores de mortalidad
por Covid-19 en el Hospital III Essalud Chimbote, 2021"

Terminada la sustentación, el (la), (los) tesista (as)s respondió (ieron) a las preguntas formuladas
por los miembros del jurado.

El Jurado después de deliberar sobre aspectos relacionados con el trabajo, contenido y
sustentación del mismo y con las sugerencias pertinentes, declara la sustentación como
Aprobada asignándole un calificativo de 18 (Dieciocho) puntos, según
artículo 111° del Reglamento General de Grados y Títulos vigente (Resolución N° 580-2022-CU-
R-UNS)

Siendo las 17:15 horas del mismo día se dio por terminado el acto de sustentación firmando
los miembros del Jurado en señal de conformidad

Nombre: MC. MG. Rafael Beltrán Osorio
Presidente

Nombre: MC. MG. Washington Trujillo Ulloa
Secretario

Nombre: MC. MG. Hugo A. Alpaca Salvador
Integrante

Distribución: Integrantes J.E (), tesistas () y archivo (02).





ACTA DE APROBACIÓN DE ORIGINALIDAD

Yo, **HUGO A. ALPACA SALVADOR**, docente adscrito a la

Facultad	Ciencias	X	Educación		Ingeniería	
Departamento Académico	Medicina Humana					
Escuela Posgrado	Maestría			Doctorado		

Programa: **Escuela Profesional de Medicina Humana**

De la Universidad Nacional del Santa. Asesor del informe de trabajo de Tesis para Título Profesional:

“PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN EL HOSPITAL III – ESSALUD CHIMBOTE, 2021”

Del Bachiller: **MARÍA CAROLINA ROSPIGLIOSI GAMBOA** de la Escuela Profesional de Medicina Humana

El suscrito analizó dicho informe final de tesis y concluyó que cada una de las semejanzas detectadas no contribuyen a plagio. A mi fiel saber y entender el informe cumple con todas las pautas para el uso de citas y referencias dadas por la Universidad Nacional del Santa.

Nuevo Chimbote, 24 de febrero del 2023

Firma:

Nombres y Apellidos del docente asesor: **HUGO A. ALPACA SALVADOR**

DNI N°: 18212554

DECLARACIÓN JURADA DE AUTENTICIDAD Y DE NO PLAGIO

Yo, Rospigliosi Gamboa María Carolina identificado con DNI N° 71746810, estudiante de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, autora de la tesis titulada:

“PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN EL HOSPITAL III – ESSALUD CHIMBOTE, 2021”

DECLARO BAJO JURAMENTO QUE:

La tesis presentada para la obtención del Título Profesional de Médico Cirujano es original, resultado del esfuerzo y dedicación, no ha sido copia de otras investigaciones y está basada en ideas propias de la autora.

Se citó de forma clara y precisa a los autores y el año en que realizaron su estudio, al momento de incluir fuentes bibliográficas, así como el requerir otra información con derecho de autor.

Declaro que el trabajo de investigación que presento no ha sido publicado anteriormente en ninguna página o sitio alguno, tampoco ha sido usado para la obtención de algún grado académico o título.

Soy consciente del hecho de no respetar los derechos de autor y hacer falsificación o plagio es causa suficiente de sanciones universitarias, por lo que asumo cualquier responsabilidad que pudiere derivarse y comprobarse de irregularidades en la tesis.

Nuevo Chimbote, 24 de febrero del 2023.



Tesista: Rospigliosi Gamboa María Carolina



DNI: 71746810

DEDICATORIA

A mi recordado papá Wilfredo Domingo Rospigliosi Leyva que perdió la batalla contra el Covid-19 y ahora su estrella desde el cielo me ilumina para seguir adelante sin él.

A mi amada mamá Nancy Gamboa Campos por impulsarme a ser mejor persona, siendo ella mi motor, motivo y mi gran tesoro.

A mi recordado tío Juan Jesús Gamboa Campos quien fue como un segundo padre y creyó en mí desde el primer día que inicié la carrera de medicina pero que ahora ya no está con nosotros.

A mi querida hermana Fátima Lucero Rospigliosi Gamboa por ser el regalo que Dios me dio, mi mejor bendición, mi apoyo incondicional y mi mejor amiga.

A todos los familiares de las personas fallecidas por Covid-19 que nunca pierdan la fe y recuerden que algún día se volverán a encontrar con sus queridos.

María Carolina

AGRADECIMIENTO

A Dios, por estar conmigo en cada paso de mi carrera dándome entendimiento, inteligencia y fuerzas para continuar.

A mi familia que siempre estuvo apoyándome desde el primer ciclo en mis estudios, acompañándome en cada desvelada y demostrándome su amor incondicional; agradezco a mi papá ya que sin él no podría haber llegado hasta aquí; también a mi mamá que gracias a ella y por ella sigo hacia adelante, así mismo; a mi hermana porque mis logros también son los de ella.

A mis docentes de la Escuela Profesional de Medicina Humana, por brindarme las herramientas necesarias para convertirme en una gran profesional y por ser parte de este proceso de formación.

Al Doctor Hugo Aurelio Alpaca Salvador por su brindarme su tiempo de calidad, sus enseñanzas y asesorarme en este proyecto, del cual aprendí mucho más de lo que esperaba.

A Kristoffer Cisneros, por apoyarme en los momentos más difíciles e impulsarme a terminar este trabajo y por siempre hacerme sonreír.

RESUMEN

Introducción. La pandemia de Covid-19 ha afectado a gran escala a nuestro país presentando una de las mayores tasas de mortalidad mundial, razón que fundamenta la necesidad de estimar los factores pronósticos que determinan la mortalidad en nuestro medio. **Objetivos.** El presente trabajo de investigación tiene como objetivo principal identificar los parámetros clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del año 2021. **Materiales y métodos.** Se realizó un estudio de cohorte retrospectivo con muestreo aleatorio simple. Se incluyó pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 al ingreso que cumplan los criterios de selección. Se determinaron los parámetros clínicos y biomarcadores. Se realizó la estadística descriptiva y el análisis bivariado en el programa R commander versión 2.8-0. Se evaluó las variables independientes y la ocurrencia de mortalidad durante la hospitalización. Se realizó también el análisis multivariante. Se desarrolló un modelo predictivo de mortalidad hospitalaria. **Resultados.** Se incluyó 223 pacientes, 58.74% de sexo femenino, edad promedio de 64 años, con antecedentes de hipertensión arterial (HTA, 34.5%), más del 50% no habían recibido vacuna. El análisis multivariante determinó que la edad, el lactato deshidrogenasa (LDH), la saturación de oxígeno (StO₂), la creatinina, la urea, la proteína C reactiva (PCR), la hipertensión arterial (HTA) y la diabetes (DM) fueron las variables más asociadas a mortalidad. **Conclusiones.** Los predictores de mortalidad hospitalaria por Covid-19 fueron la edad, LDH y la StO₂.

Palabras clave: Covid-19, Biomarcadores, Mortalidad, Predictor

ABSTRACT

Introduction: The Covid-19 pandemic has affected our country on a large scale, presenting one of the highest mortality rates in the world, which justifies the need to estimate the prognostic factors that determine mortality in our environment. Objectives. The main objective of this research is to identify the clinical parameters and biomarkers that predict mortality due to Covid-19 in Hospital III - EsSalud Chimbote during the period February to May 2021. **Materials and methods:** A retrospective cohort study with simple random sampling was performed. Patients with a confirmed diagnosis of Covid-19 on admission who met the selection criteria were included. Clinical parameters and biomarkers were determined. Descriptive statistics and bivariate analysis were performed in the R commander program version 2.8-0. The independent variables and the occurrence of mortality during hospitalization were evaluated. Multivariate analysis was also performed. A predictive model of hospital mortality was developed. **Results:** We included 223 patients, 58.74% female, mean age 64 years, with a history of arterial hypertension (HBP, 34.5%), more than 50% had not been vaccinated. Multivariate analysis determined that age, lactate dehydrogenase (LDH), oxygen saturation (StO₂), creatinine, urea, C-reactive protein (CRP), hypertension (HT) and diabetes (DM) were the variables most associated with mortality. **Conclusions:** Predictors of hospital mortality by Covid-19 were age, LDH and StO₂.

Key words: Covid-19, Biomarkers, Mortality, Predictor.

INDICE GENERAL

RESUMEN	ix
ABSTRACT	x
CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN.....	15
1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA	15
2. OBJETIVOS	16
3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS	16
4. JUSTIFICACIÓN	17
5. LIMITACIONES	17
CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....	18
1. ANTECEDENTES	18
2. MARCO CONCEPTUAL	22
CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS.....	30
1. MATERIAL	30
2. METODOLOGÍA.....	31
CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	35
1. RESULTADOS	35
2. DISCUSIÓN	44
CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	49
1. CONCLUSIONES:.....	49
2. RECOMENDACIONES:	49
CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	51
CAPÍTULO VII: ANEXOS	58

INDICE DE CUADROS

Cuadro 1: Características de los pacientes al ingreso en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	36
Cuadro 2: Análisis Bivariante entre las variables y la mortalidad por Covid-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	37
Cuadro 3: Modelo Introducir	38
Cuadro 4: Regresión logística binaria multivariante	39
Cuadro 5: Predicción del Modelo de Entrenamiento.....	42
Cuadro 6: Comparación de los modelos predictivos	48
Cuadro 1: Análisis bivariado de los Parámetros clínicos en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote.....	66
Cuadro 2: Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote	67
Cuadro 3: Análisis bivariado de los Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote	68
Cuadro 4: Variables independientes predictoras de mortalidad por Covid-19.....	69

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Algoritmo de estudio.....	35
Figura 2: Linealidad de las variables predictoras con el logit.....	40
Figura 3: Factor de Inflación de la Varianza (VIF).....	41
Figura 4: Correlación de Spearman.....	41
Figura 5: Prueba de ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC)	43

INDICE DE ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de Recolección de Datos.....	58
ANEXO 2: Covid-19.....	59
ANEXO 3: Cuadro de Operacionalización de Variables	60
ANEXO 4: Constancia de Aprobación por el Comité de Ética.....	62
ANEXO 5: Solicitud de Autorización para Trabajo de Investigación	63
ANEXO 6: Autorización para ejecución de Trabajo de Investigación	64
ANEXO 7: Resumen de los datos en conjunto.....	65
ANEXO 8: Prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas.....	66
ANEXO 9: Test de Normalidad – Kolmogórov Smirnov	67
ANEXO 10: Prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas	68
ANEXO 11: Lista de las variables predictoras que se incluyen al Modelo Introducir ..	69
ANEXO 12: Modelo introducir y Odds ratios	70
ANEXO 13: Modelo de regresión paso a paso en 4 direcciones.....	71
ANEXO 14: Correlación de Spearman	72
ANEXO 15: Prueba de Bondad de Hosmer - Lemeshow	73

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

1. DESCRIPCIÓN Y FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

La pandemia de Covid-19 ha afectado a gran escala a diferentes potencias mundiales y Perú siendo un país subdesarrollado no fue la excepción. La web interactiva de Johns Hopkins revela que hasta el día 28 de noviembre del 2021 a nivel mundial hay un total de 261.258.043 casos de Covid-19 y un total de 5.198.444 fallecidos. Con respecto al Perú la web interactiva menciona que hasta el día 28 de noviembre del 2021 se tiene 2.232.749 casos de Covid-19 y 201.071 fallecidos a causa de la pandemia (*COVID-19 Map*, s. f.).

Asimismo en Áncash hasta el día 28 de noviembre del 2021 hay 78840 casos de Covid-19, con un total de fallecidos 6711, reflejado en la tasa de letalidad de 8.51% (*Covid 19 en el Perú - Ministerio del Salud*, s. f.). La Dirección Regional de Salud de Áncash en su sala situacional del Covid-19 en esa misma fecha mostró que Chimbote tenía 24783 casos confirmados de Covid-19, 2235 fallecidos, 21255 pacientes recuperados y una tasa de letalidad de 9.0% (:: :: *Dirección Regional de Salud Ancash* ::, s. f.).

El Hospital III - Essalud Chimbote, es un hospital complejo con diversas especialidades, sin embargo a raíz de la pandemia se ha convertido en un hospital covid con 144 camas en hospitalización, 0 camas en UCIN y 17 camas en UCI según el Gobierno Regional de Áncash (*03.pdf*, s. f.), las cuales inicialmente fueron insuficientes.

Por otro lado las comorbilidades más asociadas a Covid-19 a nivel mundial como son la hipertensión y diabetes mellitus, no han sido ajenas al Perú. Del total de la población peruana el 21.7% de los mayores de 15 años tiene hipertensión arterial y el 4.5% tiene diabetes, el 57,5% de los pacientes con hipertensión arterial cumple con el tratamiento, un 22,5% no cumple con el tratamiento y un el 9,6% se encuentra iniciando tratamiento y en el caso de diabetes el 69.7% recibió tratamiento para dicha enfermedad (*boletin_202114.pdf*, s. f.).

Todo lo anteriormente mencionado llevó a la región Áncash a ser uno de los departamentos con una alta tasa de letalidad a nivel nacional, es por lo que de esta

manera se plantea la siguiente interrogante: ¿Cuáles son los parámetros clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 ingresados al Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero a mayo del 2021?

2. OBJETIVOS

2.1.Objetivo general:

Identificar los parámetros clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote en el 2021.

2.2.Objetivos específicos:

- a. Describir los parámetros clínicos en los pacientes con Covid-19 del Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.
- b. Describir los biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.
- c. Determinar cuáles son los parámetros clínicos predictores de mortalidad en pacientes con Covid-19 del Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.
- d. Determinar cuáles son los biomarcadores predictores de mortalidad en pacientes con Covid-19 del Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.
- e. Realizar un modelo de entrenamiento predictivo con los predictores de mortalidad por Covid-19.

3. FORMULACIÓN DE LA HIPÓTESIS

3.1.Hipótesis alterna (Ha):

Existen parámetros clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.

3.2.Hipótesis nula (H0):

No existen parámetros clínicos, ni biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021.

4. JUSTIFICACIÓN

Esta investigación es original ya que a nivel local no se ha encontrado antecedentes relacionados a la identificación de los factores clínicos y biomarcadores predictores de mortalidad en los pacientes con Covid-19 que son ingresados a hospitalización, por lo que este trabajo contribuye de forma significativa a estudios de gran relevancia clínica.

Para los médicos que se encuentran en la primera línea de defensa contra esta pandemia del Covid-19, el resultado de esta investigación ayudaría a que sea aplicado en la práctica hospitalaria para una mejor toma de decisión y manejo del paciente con Covid-19 al momento de ingresar a hospitalización. Por ello se incluyeron pacientes con Covid-19 pertenecientes a la segunda ola, ya que durante la primera ola de Covid-19 hubo muchos fracasos en todos los aspectos, al ser una enfermedad que no lograba ser manejada a tiempo con una alta tasa de morbilidad y mortalidad.

Asimismo, este trabajo se podrá validar en otras regiones con la finalidad de garantizar que las variables que arrojó el modelo predictivo son las de mayor importancia clínica.

5. LIMITACIONES

Una de las principales limitaciones de esta investigación fue el tener una gran cantidad de datos faltantes tanto a nivel clínico, laboratorio de cada paciente, lo que ocasionó un sesgo de selección.

Otra limitante fue el no tener diagnósticos bien definidos en la historia clínica, que llevó a que no sean considerados dentro del modelo final del trabajo de investigación, causando un sesgo de información.

El tener que trabajar con muestra aleatoria que arrojó datos de forma consecutiva también fue una limitante, ya que no se logró trabajar con toda la población.

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO

1. ANTECEDENTES

A nivel internacional se han reportado los siguientes investigaciones relacionadas con las variables de este estudio.

Una revisión sistemática y metanálisis con la finalidad de evaluar la asociación entre biomarcadores y la gravedad de la enfermedad por Covid-19 en pacientes hospitalizados, incluyó 32 estudios observacionales con 10491 pacientes. Después de una exhaustivo análisis de cada biomarcador, encontraron que el recuento bajo de linfocitos ($<1500/uL$) tiene un OR: 3.47 (IC 95%: 2.77-4.36; $p<0.00001$), el recuento bajo de plaquetas ($<150\ 000$) tiene un OR: 2.42 (IC 95%: 1.87-3.13; $p<0.00001$), la proteína C reactiva elevada (PCR) ($>10\ mg/L$) tiene un OR: 4.37 (IC 95%: 3.37-5.68; $p<0.00001$), la procalcitonina (PCT) elevada ($>0.5\ ng/mL$) tiene un OR: 6.99 (IC 95%: 4.76-10.27; $p<0.00001$), la creatinina elevada ($>1.18-1.5\ mg/dL$) tiene un OR: 2.64 (IC 95%: 1.76-3.94; $p<0.00001$), el dímero D elevado ($\geq 0.5\ mg/l$) tiene un OR: 3.17 (IC 95%: 2.57-3.91; $p<0.00001$) y el lactato deshidrogenasa elevado (LDH) tiene un OR: 5.84 (IC 95%: 4.25-8.04; $p<0.00001$). Se concluyó que los biomarcadores (linfopenia, trombocitopenia, la elevación de PCR, PCT, dímero D, LDH, AST, ALT y creatinina) están asociados de forma significativa a malos resultados en los pacientes hospitalizados por Covid-19. Además sugiere que estos biomarcadores laboratoriales pueden ser útiles para un manejo adecuado en forma temprana, obteniendo un mejor pronóstico (Malik et al., 2020).

Otra revisión sistemática y metanálisis con el objetivo de determinar cuáles eran los factores de riesgo clínico que influyen en la mortalidad por Covid-19, incluyeron 15048 pacientes de 20 estudios. Encontrando que el sexo, el tabaquismo actual, edad ≥ 60 años estaban asociados de forma significativa a un desenlace fatal. La diabetes, hipertensión, enfermedad cardiovascular, enfermedad respiratoria, enfermedad renal crónica y el cáncer eran las comorbilidades con más riesgo de mortalidad. A nivel clínico se encontraban asociados la disnea y fatiga. A nivel laboratorial se encontró que el recuento de glóbulos blancos elevados, recuento de linfocitos y plaquetas disminuidos, los factores de coagulación, interleuquina 6 (IL-6), PCR, PCT, la función hepática, renal, cardíaca y muscular estaban elevados en los fallecidos. De esta manera

este estudio concluye que todos estos factores mencionados son importantes predictores de mortalidad en pacientes con Covid-19 (Xiang et al., 2021).

Un estudio retrospectivo de corte transversal realizado en España describió las características clínicas y parámetros laboratoriales en pacientes con Covid-19 e identificó los factores pronósticos en la progresión de la enfermedad con infección confirmada. Se obtuvo que la edad media fue de 72 años, no hubo diferencia significativa en el sexo, el 29.44% (58/197) fallecieron. Dentro de las comorbilidades la hipertensión arterial fue la más frecuente, seguida de dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y diabetes. La estancia hospitalaria promedio fue de 8 días. Las pruebas de laboratorio fueron estadísticamente significativas excepto las plaquetas, linfocitos y transaminasas. En conclusión los predictores de gravedad en pacientes con Covid-19 al momento del ingreso hospitalario fueron la edad ≥ 70 años, los leucocitos $\geq 9,5 \times 10^9/L$, la PCR ≥ 90 mg/L y la PCT $\geq 0,5$ ng/mL (Sánchez et al., 2021).

Un estudio de tipo cohorte ambispectivo en Wuhan con el objetivo de describir y comparar las características clínicas, de laboratorio, radiológicas e identificar los factores de riesgo de severidad y mortalidad en los pacientes con Covid-19, incluyeron 548 pacientes. La edad media fue 60 años, más de la mitad fueron hombres (50.9%). De los pacientes con gravedad (269), el 38.7% eran hipertensos, el 19.3% eran diabéticos y el 10.4% tenían enfermedad coronaria; el 60.8% ingresó con $StO_2 \leq 93\%$, el 20.6% tenía un recuento de leucocitos $>10 \times 10^9/L$, el 95.5% tenía un recuento de linfocitos $<1.5 \times 10^9/L$, el 33.6% tenía un recuento de plaquetas $<150 \times 10^9/L$, el 95.2% tenía PCR alta sensibilidad >10 mg/L, el 18.9% PCT >0.5 ng/mL, el 81.7% Ferritina >500 ug/L, el 56.7% Dímero D >1 mg/l, el 88.2% tenía LDH >250 U/L y el 41.2% LDH >445 , el 72.9% tenía albúmina ≤ 35 g/L, el 74.5% proteinuria, el 83.2% tenía IL-6 >7 ng/L. Además se halló que la mediana de tiempo fue 4 días desde que ingresa el paciente hasta el diagnóstico de neumonía por tomografía. La tasa de mortalidad en promedio de 32 días fue en no graves de 1.1% y en graves 32.5%. Resolviendo que el sexo masculino, la edad ≥ 65 años, el recuento de leucocitos >10 , LDH >445 , las complicaciones de lesión cardíaca e hiperglicemia y la administración de corticoides sobretodo en dosis altas son los factores asociados a mortalidad por Covid-19 durante la hospitalización (X. Li et al., 2020).

En una revisión sistemática con la finalidad de determinar los factores de riesgo de mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19 se incluyeron 60 estudios con 51225 pacientes. Se descubrió que en pacientes con edad media ≤ 60 años los factores más asociados significativamente a la mortalidad por Covid-19 fueron el sexo, las comorbilidades (enfermedad renal OR: 4.06, hipertensión arterial OR: 2.61, malignidad OR: 2.36 y diabetes OR: 2.12), el recuento de plaquetas disminuido, la creatinina elevada, IL-6 alta; y en pacientes >60 años fueron la albúmina, bilirrubina total, AST, ALT, BUN, PCR, LDH, Ferritina. La tasa de mortalidad fue de 24.3%. En esta revisión se concluye que hay factores asociados tanto en jóvenes como en personas de edad avanzada que están asociados a mortalidad hospitalaria por Covid-19. Concluyendo que la edad, el sexo, condiciones del paciente, valoran el pronóstico de esta enfermedad Covid-19 (Mesas et al., 2020).

En un estudio de cohorte retrospectivo en Argentina con el objetivo de conocer la eficacia de la vacunación contra Covid-19 para prevenir el fallecimiento y el desarrollo de la enfermedad, se encontró que la edad media fue 56 años y el 55% eran mujeres. Del 71.7% que había recibido al menos 1 dosis de la vacuna (47% vacunado con Sputnik-V, 37% con Astra-Zeneca y 16% con Sinopharm), solo el 57% recibió 1 dosis de vacuna, además el tener 1 dosis redujo el riesgo de morir en un 83% y con 2 dosis se redujo en 97%. El grupo más vacunado fueron los >60 años. Del grupo que contrajo covid, el 0.1% falleció y el 56% fueron hombres con edad media de 70 años. La hipertensión arterial, diabetes, asma, obesidad fueron las comorbilidades más asociadas. Con todo esto se concluye que la edad, el sexo masculino, diabetes, hipertensión arterial, obesidad son los factores asociados a mortalidad por Covid-19, igualmente el haber recibido vacuna (1 o 2 dosis) e independientemente del tipo de vacuna que se reciba, esta es factor protector tanto para el desarrollo de la enfermedad como para la mortalidad por Covid-19 (Scruzzi et al., 2022).

A nivel nacional se han reportado los siguientes investigaciones relacionadas con las variables de este estudio.

En un estudio de cohorte retrospectivo en Lima se realizó el objetivo de describir los principales factores asociados a mortalidad en pacientes con neumonía por SARS-CoV-19 en un hospital público, donde la edad promedio fue 55.8 años, el 70.5% fueron

de sexo masculino, la media de la estancia hospitalaria fue 8.5 días, el 50% tenían sobrepeso, el 16% eran hipertensos, el 17.2% eran diabéticos, ingresaron con StO₂ de $84.7 \pm 9.3\%$, la media del índice PaO₂/FiO₂ fue 169.7 ± 99 , el 51% tuvo patrón de vidrio esmerilado, la media de las plaquetas fue $285 \pm 104 \times 10^9/L$, PCR fue $260 \pm 106 \times 10^9/L$, la mediana de LDH fue 487. La tasa de mortalidad fue 36.9%. Concluyendo que la edad, IMC, hipertensión arterial, el índice PaO₂/FiO₂, el uso de corticoides sistémicos y antivirales están asociados significativamente a la mortalidad hospitalaria de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 (Rodríguez-Zuniga et al., 2020).

En un estudio transversal realizado en Piura con el objetivo de determinar los factores de riesgo asociados a mortalidad por Covid-19 en el hospital Santa Rosa II-2, encontró que el 66.5% eran varones con edad promedio de 59 años y tenían las principales comorbilidades como son obesidad, dislipidemia, diabetes mellitus e hipertensión. También encontraron a nivel laboratorial el LDH >450 UI/L (OR: 20.7), PCR >80 mg/dl (OR: 3.3), Dímero D >0.5ug/ml (OR:4), Leucocitos >10000 cel/mm³ (OR:4.6), linfocitos <800 cel/mm³ (OR: 2.8), trombocitopenia <150 $\times 10^9/L$ (OR:2.8), urea >50 mg/dl (OR: 3.9), creatinina > 1.5 mg/dl (OR:4.0) quienes resultaron altamente significativos. En lo correspondiente a la clínica, la disgeusia (OR:6.9), diarrea (OR: 14.7), mialgia (OR:5.1) y la congestión nasal (OR:5.3) fueron los síntomas más asociados a pacientes fallecidos. El compromiso pulmonar a nivel de parénquima desde <25% hasta >75% se asoció a mortalidad por covid-19. Concluyendo de esta manera que su tasa de mortalidad fue del 50% y que sí existen múltiples factores clínicos, comorbilidades, laboratoriales, imagenológicos que están asociados a la mortalidad por Covid-19 (Yovera, s. f.).

En otro estudio de cohorte prospectivo en Lima con el objetivo de determinar los factores asociados a mortalidad por Covid-19 en un hospital de referencia, encontró que la edad media fue 61.2 años, el 70.5% fueron de sexo masculino, las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión arterial (34.1%), la obesidad (25.9%) y la diabetes (20.8%), la mediana de la StO₂ al ingreso fue 89%. A nivel laboratorial se encontró que la PCR mg/dL aumentado en 10 veces, LDH ≥ 350 UI/L, Dímero D ≥ 1 ug/mL, Ferritina ≥ 750 ng/mL, linfopenia severa (<500cel/mL), Leucocitos, albúmina elevada eran marcadores relacionados en forma directa con la mortalidad. En su análisis el sexo ni la obesidad ni la diabetes fueron asociados a

mortalidad. La tasa de mortalidad fue 46.4%. Concluyendo que la edad >60 años, recibir oxígeno al ingreso, StO₂, PaO₂/FiO₂, la hipertensión arterial, todas las pruebas de laboratorio son los factores asociados de forma directa con la mortalidad hospitalaria por Covid-19 (Vences et al., 2021).

En un estudio de cohorte retrospectivo en Tacna con el objetivo de describir las características demográficas, clínicas, laboratoriales y determinar los factores de riesgo de mortalidad en un hospital público, encontró que el 31.6% tenían obesidad, 27.1% hipertensión, 24.5% eran diabéticos, 37.6% eran ≥65 años, 74.1% eran varones, 47% ingresó a UCI. El análisis multivariado mostró que la edad ≥65 años, el incremento de lactato deshidrogenasa (LDH)>720 U/L y la saturación de oxígeno <80% aumentaban el riesgo de morir en los pacientes y el tratamiento con colchicina mostró ser un factor protector de muerte. Concluyeron que los pacientes con Covid-19 que sean varones, tengan ≥65 años, LDH>720 U/L y saturación <80%, tienen un mal pronóstico del desarrollo de su enfermedad (Hueda-Zavaleta et al., s. f.).

En otro estudio de cohorte retrospectiva en Lima con el objetivo de determinar las características clínicas y sus factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por Covid-19, determinó que el 65.31% (241) eran varones y la edad media fue de 59 años. La obesidad, diabetes mellitus y la hipertensión arterial fueron las comorbilidades más frecuentes. La duración de los síntomas previa a la hospitalización fue de 7 días. La mortalidad intrahospitalaria fue 49.59%. La saturación fue el principal predictor de mortalidad al ingreso, siendo de mayor riesgo si se encontraba entre 84 y 80% ó era <80%. Otro factor asociado fue la edad >60 años. Concluyendo que la edad mayor de 60 años y la saturación de oxígeno se asociaron de forma independiente a la mortalidad de los pacientes con Covid-19 (Mejía et al., 2020).

A nivel local no se han reportado investigaciones relacionadas con las variables de estudio.

2. MARCO CONCEPTUAL

2.1. Covid-19

El SARS-CoV-2 es un tipo de virus ARN envuelto y no segmentado, el cual su genoma está empaquetado en una ribonucleocápsida helicoidal por la proteína N

quien es importante en el autoensamblaje viral. Asimismo codifica 4 proteínas estructurales que se encuentran en la superficie: S, E, M, N, siendo la S quien se unirá al receptor ECA2 del huésped y por otra parte tiene 16 proteínas no estructurales quienes formarán el complejo replicasa-transcriptasa.

El SARS-CoV-2 es de tipo β , así como el SARS-CoV y MERS-CoV que también causaron muchas muertes por causa respiratoria en 2003 y 2012. El SARS-CoV-2 es similar en un 79.5% al genoma del SARS-CoV (Guo et al., 2020; Zhu et al., 2020).

El origen de este virus aún se está investigando, ya que existe la probabilidad que el murciélago sea el huésped natural más cercano del origen del SARS-CoV-2 o también ser un virus recombinante, es decir parte de murciélago y de otra cepa de coronavirus (Guo et al., 2020; Ji et al., 2020).

La invasión de células del huésped inicia por la adhesión de la proteína S viral (S1, S2) al receptor de membrana ECA2 (enzima convertidora de angiotensina) quien normalmente escinde la angiotensina 1 en angiotensina 1-9 y que de forma patológica es el receptor de unión de la proteína del virus («Covid-19», 2021; *Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19).pdf*, s. f.). Luego esta enzima cataliza la conversión de angiotensina II para expresarse en el epitelio de neumocitos tipo II, células estratificadas del esófago, enterocitos a nivel del ileon y colon, colangiocitos, células miocárdicas, células uroteliales de la vejiga y células del túbulo proximal y de otros órganos (Hoffmann et al., 2020; W. Li et al., 2003; Nicholls & Peiris, 2005; Wan et al., 2020; Zhang et al., 2020).

El SARS-CoV-2 utiliza la proteasa transmembrana serina 2 (TMPRSS2) para invadir las células del huésped, luego se fusiona con la membrana y entra en la célula a través de los endosomas (*Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19).pdf*, s. f.).

Durante la replicación el ARN polimerasa replicará los componentes virales, para que luego los endosomas con virus recién constituidos sean liberados mediante exocitosis.

Ya a nivel citoplasmático directo habrá daño en el epitelio alveolar y a nivel inmunitario, este se dará de forma desregulada. La liberación de citocinas TNF- α , IL-1 β , IL-6 provocarán la respuesta inflamatoria aguda y si esta respuesta es muy exagerada puede provocar hasta la muerte. Asimismo no conduce a hipotensión

como se da en el shock séptico (Jose & Manuel, 2020; Ye et al., 2020). Ver ANEXO 2.

2.2. Caso Confirmado de Covid-19

Según el Ministerio de Salud caso confirmado de Covid-19 hace referencia a toda persona que cumpla con alguno de los criterios (*RM-440-2022-MINSA.pdf*, s. f.):

- Caso sospechoso o probable con prueba molecular positiva para detección del virus SARS-CoV-2.
- Caso sospechoso o probable con prueba antigénica positiva para SARS-CoV-2.
- Persona asintomática con prueba molecular o antigénica y que es contacto de un caso probable o confirmado.

2.3. Clasificación del Covid-19

Según el Instituto Nacional de Salud (NIH) la clasificación clínica el Covid-19 es variada, partiendo desde un caso asintomático, presintomático, leve, moderado, severo y crítico.

- A. Caso asintomático: Persona con prueba de antígeno o PCR positiva para SARS-CoV-2 que no tiene síntomas de Covid-19.
- B. Caso presintomático: Persona con prueba de antígeno o PCR positiva para SARS-CoV-2 que no tiene síntomas de Covid-19 al momento de la prueba pero que desarrollarán los síntomas.
- C. Caso leve: Persona con fiebre, tos, dolor de garganta, mialgia, cefalea, malestar general, náuseas, vómitos, diarrea, ageusia y anosmia sin disnea y radiografía de tórax normal.
- D. Caso moderado: Persona con evidencia de alteración en las vías respiratorias inferiores o en la radiografía y que presenta saturación de oxígeno (StO₂) \geq 94%.
- E. Caso severo: Persona con StO₂ \leq 93%, PaO₂/FiO₂ \leq 300 mmHg, FR $>$ 30 resp/min, compromiso pulmonar $>$ 50% de tipo consolidación en la mayoría, StO₂/ FiO₂ $<$ 310-460, trabajo respiratoria \geq 2 o síndrome dificultad respiratoria aguda (SDRA) tipo L.
- F. Caso crítico: Persona con insuficiencia respiratoria, shock séptico, falla multiorgánica, sepsis, SDRA moderado o tipo H, necesidad de ventilación mecánica invasiva, necesidad de vasopresores o falla de cánula de alto flujo (Aristondo et al., s. f.).

2.4. Factores de riesgo clínico para Covid-19

Dentro de los factores de riesgo clínico se encuentran: la edad, el sexo, las comorbilidades (diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad), saturación de oxígeno al ingreso (StO₂) (Gupta et al., 2021; Rodriguez-Zuniga et al., 2020; Sánchez et al., 2021; Vences et al., 2021).

A la edad avanzada también se suma cambios a nivel del sistema inmunológico. La inmunosenescencia (cambios y alteraciones que sufre el sistema inmunológico relacionados con la edad) hace que el individuo tenga menos resistencia a las infecciones en comparación con los jóvenes. A ello se suma la persistencia de un estado pro-inflamatorio (aumento de actividad de la inmunidad innata) que se presenta en el envejecimiento. Es así que cuando el SARS-CoV-2 infecta a las células alveolares, activa una cascada inflamatoria que no puede controlarse, llevando al paciente en muchos casos hasta el shock.

En varios estudios se ha encontrado que el sexo masculino es frecuente afectado por el virus del Covid-19 y se ha postulado que los hombres tienen mayor cantidad de ECA2 circulando en la sangre y que la ECA2 se encuentra también la próstata. También se comenta que la testosterona aumenta los marcadores inflamatorios como la IL-10, TGF- β , disminuyendo la respuesta inflamatoria e inmunitaria. Por otro lado se sabe que los varones tienen menores niveles de CD4+, CD8+ en comparación con las mujeres. Todo esto ha contribuido a que el sexo sobretodo masculino sea factor de riesgo de mortalidad para Covid-19 (Santana et al., 2021). La hiperglicemia crónica y el estado pro-inflamatorio crónico que se presenta en la diabetes conlleva a la alteración de la inmunidad, la alteración en la regulación de la glucosa y la disminución de la sensibilidad periférica de la insulina. El proteína S del SARS-CoV-2 se une al receptor de la ECA2 (enzima convertidora de angiotensina 2) a nivel de las células β del páncreas, dicha unión provoca disfunción de estas células conllevando a la disminución de la secreción de insulina y por ende a la hiperglicemia (Lima-Martínez et al., 2021). En una revisión sistemática en la que se incluyó 18506 y se estudió la asociación entre diabetes y mortalidad hospitalaria por Covid-19, se encontró que la probabilidad de fallecer fue mayor en un 65% en los diabéticos en comparación con los no diabéticos copacientes. De esta manera la diabetes es una de las principales enfermedades que tengan mayor afectación por este virus. (Palaiodimos et al., 2020).

El estado inflamatorio en la hipertensión arterial causado por el desbalance entre la producción de sustancias vasoconstrictoras y vasodilatadoras conlleva a la disfunción hemodinámica. El sistema renina-angiotensina que interviene en esta patología es de gran importancia para explicar la relación que tiene con el SARS-CoV-2. La renina asociada al angiotensinógeno genera la angiotensina-1 que mediante la ECA se convierte en angiotensina-2, sin embargo la ECA2 convierte la angiotensina-1 en angiotensina-1-9 y la angiotensina-2 en angiotensina-1-7. Al unirse la proteína S del SARS-CoV-2 al endotelio vascular o al tejido cardiaco en el que se expresa la ECA2, esta unión facilita la inactivación de la angiotensina-2 (inactiva la vasoconstricción), generando angiotensina 1-7, quien se une a su receptor MAS con propiedades de vasodilatación, antifibrótico, antiinflamatorio, antioxidante, antiproliferativo, promoviendo un mayor desbalance y por ende una mayor disfunción hemodinámica. En los pacientes hipertensos controlados que consumen IECA (inhibidor de ECA) y ARA-II (antagonistas del receptor angiotensina-2 “AT-1 predominantemente”) se ha visto de después de aproximadamente 6 meses tienen valores elevados de ECA2 (Céspedes et al., 2020).

El estado pro-inflamatorio crónico de bajo grado asociado a la hipercoagulabilidad y trombosis y el aumento de IL-1, IL-6, TNF- α genera alteración de la respuesta inmune lo que conlleva a ser más susceptibles a infecciones, a tener una pobre respuesta al tratamiento, todo esto ha llevado a la obesidad a ser factor de riesgo independiente de mortalidad por Covid-19. La mala respuesta de los CD4+ y CD8+, linfopenia y la apoptosis que sufre por el SARS-CoV-2 aumenta el daño a nivel pulmonar. Se postula que el tejido adiposo ectópico (grasa almacenada a nivel intratorácico, perirrenal, epicárdica, mesentérica) también expresan ECA2, es decir son lugares de reserva y diseminación del virus. Ocasionando que en personas con obesidad infectadas con Covid-19, aumente la carga viral y el tiempo de diseminación (Rubio Herrera & Bretón Lesmes, 2021). De igual forma en la obesidad hay disminución de la capacidad residual funcional y capacidad vital inspiratoria, disminución de la compliance pulmonar y pared torácica, aumento del trabajo respiratorio, aumento del consumo de O₂ y alteración a nivel de la ventilación y perfusión (Obesidad y COVID19 - Obesity Management School, s. f.).

El SARS-CoV-2 produce el colapso de los sacos alveolares, alterando el intercambio gaseoso, disminuyendo la capacidad de captación del O₂ sin alterar la capacidad eliminación del CO₂ ya que este tiene mayor coeficiente de difusión, provocando la llamada hipoxemia silente, es decir el paciente tiene lesión pulmonar pero no presenta disnea u otro sintoma de alarma en las fases iniciales del Covid-19 (*OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf*, s. f.). Es por ello que diversos estudios muestran que la saturación de oxígeno es un predictor de mortalidad por Covid-19 a nivel hospitalario (Blanco-Taboada et al., 2022; Hueda-Zavaleta et al., 2021; Mejía et al., 2020).

2.5. Biomarcadores para Covid-19

A nivel laboratorial se encuentran los siguientes marcadores:

- A. PCR: Se observará un aumento de los marcadores inflamatorios. La PCR es una proteína pentamérica sintetizada por los hepatocitos en respuesta a procesos infecciosos, inflamatorios y de injuria tisular. Se eleva a las 6-8 horas, en algunos casos se eleva a las 4-10 horas después del estímulo, tienen un pico máximo a las 48 horas y una vida media corta de 19 horas (Científica (SIIC), s. f.; Florencia Prieto et al., 2008). En diversos estudios se encontraron que la elevación de PCR estaba asociada a casos de Covid-19 severo y mortal (Malik et al., 2020).
- B. Lactato deshidrogenasa (LDH): Es una enzima intracitoplasmática que cataliza la conversión reversible de lactato en piruvato. Existen cinco isoenzimas que se encuentran en mayores concentraciones en órganos específicos: LDH 1 y 2 (corazón, riñones, eritrocitos), LDH 3 (pulmones), LDH 4 y 5 (hígado y músculo esquelético). Producto de la infección grave sobretodo de tipo pulmonar (neumonía) se liberan citoquinas y aumenta LDH (isoenzima 3). Asimismo niveles de LDH elevados están relacionados con la insuficiencia renal y daño miocárdico. Un metanálisis mostró que la elevación de LDH está asociado 5 veces más a resultados fatales (Henry et al., 2020; Malik et al., 2020).
- C. Urea y Creatinina: En la infección por Covid-19 hay daño renal principalmente a nivel de los túbulos renales proximales y los podocitos ya que ahí se encuentran los receptores de ECA2 y TMPRSS2 del SARS-CoV-2. Todo esto genera la caída de la tasa filtración glomerular haciendo que se

acumule los productos tóxicos a nivel renal, sin embargo lo referido anteriormente sería a través del mecanismo indirecto que genera la sepsis causada por el SARS-CoV-2 (Domínguez & Sologuren, s. f.). En un metaanálisis encontraron que valores altos de urea y creatinina estaba relacionado con resultados fatales de Covid-19 (Malik et al., 2020).

- D. Linfocitos: En el Covid-19 el paciente presenta linfopenia. Esto se da porque la carga viral es superior a nuestras defensas, lo que genera que aumente la producción de citoquinas proinflamatorias llamadas tormenta de citoquinas, incrementando la granulopoyesis y disminuyendo la linfopoyesis y a través de la activación del p53 y el ligando PD-1 produce la apoptosis de linfocitos. También el aumento de LDH induce la piroptosis (muerte celular programada) ya que la LDH es una enzima citosólica. Además los pacientes que están recibiendo corticoides, estos inducen la apoptosis de linfocitos y eosinófilos (*REP_ALBERTO.ROBLES_LINFOPENIA.COMO.PREDICTOR.pdf*, s. f.; Villa Palacio & López Henao, 2020). Por otro lado también se presenta neutrofilia por el mismo mecanismo de tormenta de citoquinas.
- E. Recuento de plaquetas: La endotelitis que se produce en esta infección viral induce al estado protrombótico donde favorece a la adhesión y activación plaquetaria, estas plaquetas tienen P-selectina que formarán más agregados leucocito-plaqueta. También se menciona que el recuento plaquetario inicialmente está normal y luego disminuye, siendo en casos severos donde llega a ser $<100\ 000/\text{mm}^3$. Asimismo esto es más probable que se presente en los pacientes con hipertensión y diabetes quienes ya tienen disfunción endotelial (González-Villalva et al., 2020).

2.6. Vacunación Covid-19

En Perú la vacunación contra la Covid-19 en los grupos de edad inició en marzo del 2021 cuando ya nos encontrábamos en la segunda ola de esta pandemia, sin embargo según el cronograma de vacunación en Chimbote en el grupo de mayores de 80 años se inició a finales de abril con la primera dosis y en el mes de mayo (21 días después) la segunda dosis y para el grupo de 70 a 79 años la primera dosis en el mes de mayo (*5486.pdf*, s. f.).

En un estudio realizado en nuestro país se encontró que las vacunas (Astra-Zeneca, Sinopharm, Pfizer) son efectivas en un 80.4% para prevenir la mortalidad

en pacientes hospitalizados con Covid-19 (López et al., 2022). En otro estudio se determinó que el tener las dosis completas de las vacunas (Pfizer, Moderna, Astra-Zeneca, Janssen) aumenta la efectividad vacunal y aumenta a más del 95% la efectividad frente a la prevención de hospitalización y más del 96% en evitar la muerte (Marco et al., 2021).

En un país de latinoamerica, el análisis de su modelo de regresión logística múltiple demostró que la aplicación de 1 dosis disminuyó la probabilidad de fallecer por Covid-19 en un 57% y con 2 dosis se redujo en un 80% (Scruzzi et al., 2022).

2.7. Mortalidad del Covid-19

Durante los primeros meses de la segunda ola, la variante lambda fue superior en comparación a gamma, delta y los otros linajes (*download.pdf*, s. f.).

Hasta la semana 31 se sabe que la tasa de ataque de la primera ola fue de 3.34 y la de la segunda ola fue de 3.11. Sin embargo la tasa de letalidad fue mayor en la segunda ola (9.56) sobretodo en adultos mayores, adultos y niños (*03.pdf*, s. f.).

La segunda ola de Covid-19 en Ancash causó más fallecidos que la primera ola. Se registró un total de 1418 fallecidos en la primera ola y un total de 1564 fallecidos en la segunda ola según en informe de MINSA (Ministerio de Salud) (GESTIÓN, 2021).

Por otro lado un artículo menciona que las personas que contrajeron covid-19 en la primera ola eran más jóvenes, sin embargo los de la segunda ola fueron los que más ingresaron a UCI (González-Castro et al., 2021).

CAPÍTULO III: MATERIALES Y MÉTODOS

1. MATERIAL

1.1.Universo: Pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 con criterios de hospitalización del Hospital III – EsSalud Chimbote.

1.2.Población: 1351 pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 ingresados al Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 que cumplen los criterios de selección.

1.3.Unidad de análisis: Historias clínicas y registros de cada paciente con diagnóstico de Covid-19 ingresado al Hospital III – EsSalud Chimbote entre 1 de febrero a 31 de mayo 2021.

1.4.Muestra

Para la determinar el tamaño muestral en esta investigación multivariante se tuvo en cuenta los criterios de Peduzzi & Concato quien menciona que el tamaño de la muestra debe estar relacionado con el número de variables predictoras o independientes y que al menos se debe tener 10 eventos (N° fallecidos) por cada variable predictora con la finalidad de garantizar un menor riesgo en el modelo de entrenamiento (Jr, s. f.).

N = Tamaño de la población (N= 1351)

$$EPV = \frac{\text{Número de eventos } (n_1)}{\text{Número de variables independientes } (k')} \geq 10$$

EPV: Eventos por variable

k': 13 variables independientes

n: 137

La muestra está representada por 299 pacientes con diagnóstico confirmado de Covid-19 ingresados al Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021, con un muestreo aleatorio simple.

Criterios de inclusión:

La lista de pacientes se obtendrá a través de la historia clínica electrónica ESSI (EsSalud Servicio de Salud Inteligentes).

1. Pacientes con diagnóstico confirmado para Covid-19 que tengan CIE.10 U07.1.
2. Pacientes con prueba antigénica o RT-PCR para COVID-19 positiva.
3. Pacientes con registros completos a nivel laboratorial y clínico.

4. Pacientes mayores de 18 años.

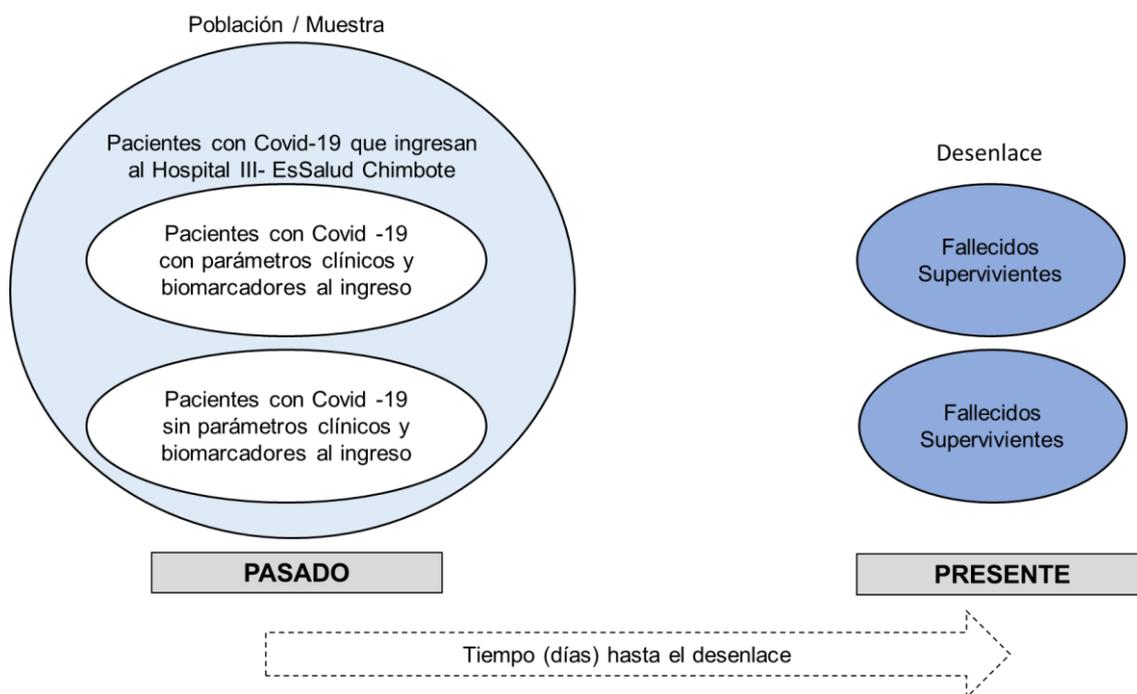
Criterios de exclusión:

1. Pacientes con diagnóstico no confirmado o presuntivo de Covid-19.
2. Pacientes que tengan el CIE.10 U07.2
3. Pacientes con prueba antigénica o RT-PCR para COVID-19 negativa.
4. Pacientes con registro incompleto a nivel laboratorial y clínico.
5. Pacientes con desenlace incierto, transferidos a otros hospitales o retiros voluntarios.
6. Pacientes menores de 18 años.

2. METODOLOGÍA

2.1. Diseño de investigación

El diseño de la investigación es de tipo Cohorte retrospectiva



2.2. Definición y Operacionalización de variables

- Las variables independientes fueron:
 - Parámetros clínicos:
 - Sexo
 - Edad
 - Obesidad
 - Hipertensión arterial
 - Diabetes mellitus
 - Saturación de oxígeno capilar
 - Estado de vacunación
 - Biomarcadores:
 - Proteína C reactiva
 - Lactato deshidrogenasa
 - Creatinina
 - Urea
 - Recuento de Linfocitos
 - Recuento de Plaquetas
- La variable dependiente fue:
 - Mortalidad

La operacionalización de las variables se encuentra en el **ANEXO 3**.

2.3. Técnica e instrumentos de recolección de datos

Se utilizará una ficha de recolección de datos (Ver **ANEXO 1**) en la cual se recogerá la información necesaria de las historias clínicas digitales, referente a las variables independientes y dependiente consideradas en la tabla de operacionalización.

2.4. Procedimientos para la recolección de datos

Una vez aprobado el proyecto de investigación por la universidad, se presentará para ser revisado por el comité de ética del Hospital III EsSalud de la Red Asistencial Ancash para la autorización de la ejecución del estudio.

Una vez autorizado el estudio se obtendrá el listado de pacientes con COVID-19 ingresados al Hospital III EsSalud Chimbote desde el 01 de febrero al 31 de mayo de 2021, a través del programa Exportación de datos, que extrae información de

la historia clínica electrónica ESSI (EsSalud Servicio de Salud Inteligentes). Los pacientes serán identificados mediante su DNI y posteriormente por un código secuencial para salvaguardar su identidad y la confidencialidad de su información. Luego se obtendrá información de las variables estudiadas de la historia digital de los pacientes que cumplan los criterios de selección y se procederá a completar la ficha de recolección de datos. La información recolectada para el estudio incluirá: características demográficas, clínicas, resultados de laboratorio y el desenlace de la hospitalización.

2.5. Validez y confiabilidad

No se requiere estudios de validez y confiabilidad al tratarse de un estudio retrospectivo.

2.6. Técnica de procesamiento, análisis e interpretación de datos

Se empleará el programa Microsoft Excel 2016® para digitar y tabular la información y el software R versión 4.2.1 con su paquete Rcmdr “R commander” versión 2.8-0) para el análisis estadístico, “RcmdrPlugin.ROC” versión 1.0-19 para el ajuste del modelo y el paquete “corrplot” versión 0.92 para el gráfico de correlación.

Se realizará el análisis estadístico descriptivo mediante tablas. Las variables categóricas (cualitativas) se describirán mediante su frecuencia y porcentaje. Si siguen una distribución normal (paramétricas) se analizarán con la T student o ANOVA para muestras independientes, si siguen una distribución no normal (No paramétricas) se analizarán con la prueba U de Mann-Whitney o la prueba de Wilcoxon.

Se realizará un análisis descriptivo y comparativo de las variables independientes en los pacientes con COVID-19 al ingreso y su asociación con el desenlace de mortalidad durante la estancia hospitalaria.

Se analizarán las variables cualitativas mediante prueba de Chi cuadrado o Test exacto de Fisher según las frecuencias esperadas y las variables cuantitativas mediante la prueba de normalidad Kolmogórov-Smirnov.

Se realizará el análisis multivariante del Modelo Introdudir con las variables que tengan un $p < 0.25$ para determinar los posibles factores pronósticos de mortalidad hospitalaria por Covid-19 al ingreso.

Luego se realizará el Modelo paso a paso (stepwise) en 4 direcciones distintas y con BIC (criterio de información bayesiano) para determinar el Modelo Predictivo que contenga las variables con mayor peso específico.

Se evaluará la multicolinealidad entre las variables predictoras del Modelo Predictivo, calculando el factor de inflación de la varianza (VIF), así como se determinará la correlación de Pearson y Spearman entre los predictores.

Se determinará la linealidad de las variables predictoras con el logit del Modelo Predictivo.

Finalmente se realizará el ajuste del Modelo Predictivo a través de la prueba de bondad de Hosmer-Lemeshow con un punto de corte 0.4 (40%) y el ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC).

2.7. Ética de la investigación

La investigación será aprobada por el consejo universitario de la escuela de Medicina Humana de la universidad Nacional del Santa y por el comité de ética en investigación del Hospital III - Essalud Chimbote.

Se respetará la integridad, intimidad y dignidad de los pacientes en estudio según lo estipulado en la pauta bioética número 18 del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).

Se protegerá la vida, salud, dignidad, integridad, derecho a la autodeterminación, intimidad y la confidencialidad de la información personal de los pacientes que participan en esta investigación según lo plantea el principio ético número 9 de la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial (AMM) (*Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*, s. f.).

Esta investigación no precisó del consentimiento informado, ya que la recolección de datos se realizará a partir de registros clínicos.

CAPÍTULO IV: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

1. RESULTADOS

Durante el periodo febrero a mayo del 2021, se identificaron 1351 historias clínicas de pacientes con diagnóstico confirmado de covid-19 que cumplían criterios de hospitalización en el Hospital III- EsSalud Chimbote.

A través del muestreo aleatorio se obtuvo y se analizó 299 historias clínicas, 76 no cumplían los criterios de inclusión (35 pacientes no tenían resultados de laboratorio, 13 fueron referencia hospitalaria, 7 fueron retiros voluntarios, 3 pacientes con final incierto, 10 pacientes tenían historia clínica incompleta y 8 pacientes presentaron prueba antigénica y molecular final negativa).

Finalmente se incluyó un total de 223 historias clínicas, con un total de 137 (61.4%) fallecidos y 86 (38.5%) supervivientes.

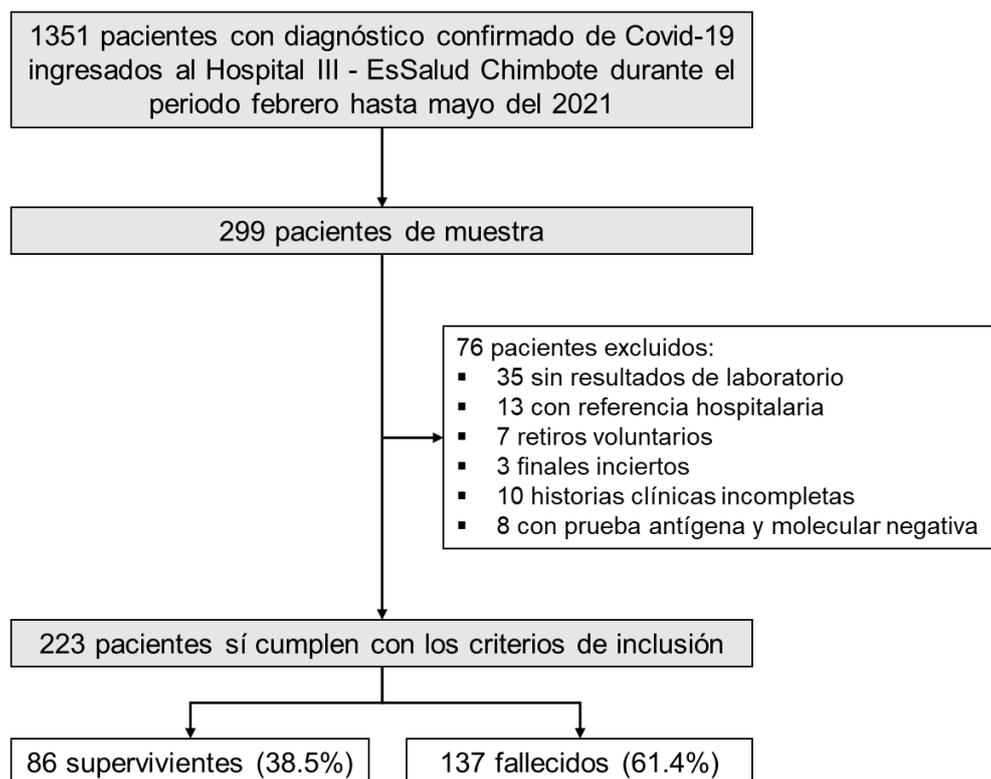


Figura 1: Algoritmo de estudio

Luego de realizar el análisis en el paquete estadístico Rcmdr “R commander” del programa R versión 4.2.1 se obtuvo los siguientes resultados:

1.1. Análisis Descriptivo:

De los 223 pacientes incluidos en el estudio, 131 (58.74%) eran mujeres y la media de edad era 64 años. De las principales comorbilidades, 77 (34.53%) pacientes eran hipertensos, 47 (21.08%) eran diabéticos y 18 (8.07%) eran obesos. Respecto a la saturación de oxígeno, la mediana era de 90%. El 2.24% (5 pacientes) habían recibido 1 dosis de vacuna contra el Covid-19.

A nivel de los biomarcadores, en el grupo de marcadores inflamatorios e infecciosos se encontraban elevados la proteína C reactiva (mediana 17.14 mg/dl) y el lactato deshidrogenasa (mediana 663.0 U/L).

A nivel renal la urea (mediana 34.00 mg/dl) y la creatinina (0.76 mg/dl).

A nivel hematológico el recuento de linfocitos (mediana 0.810 x10³/uL) y el recuento de plaquetas (mediana 231.0 x 10³/uL). (Ver **Cuadro 1**)

Cuadro 1: Características de los pacientes al ingreso en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021	
Características de los pacientes (n= 223)	N (%)
Sexo (Mujer)	131 (58.74)
Edad *	64 *
Obesidad	18 (8.07)
Hipertensión arterial	77 (34.53)
Diabetes	47 (21.08)
Estado de vacunación (1 dosis)	5 (2.24)
StO ₂ (%) **	90 (85- 92) **
PCR (mg/dl) **	17.14 (8.81 – 27.58) **
LDH (U/L) **	663.0 (500.0 – 860.5) **
Urea (mg/dl) **	34 (26 – 47.5) **
Creatinina (mg/dl) **	0.76 (0.59 – 0.92) **
Recuento Linfocitos (× 10 ³ /uL) **	0.81 (0.60 – 1.13) **
Recuento Plaquetas (× 10 ³ /uL) **	231.0 (174.0 – 300.5) **
FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021	
*: media, **: mediana (Rango Intercuartílico – RIC), StO ₂ : saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa	

1.2. Análisis Bivariante:

Mediante la prueba de Normalidad Kolmogórov-Smirnov se obtiene que todos los biomarcadores tienen una distribución no normal (Ver ANEXO 9), esto permite realizar la prueba No Paramétrica de Wilcoxon (Ver ANEXO 10).

Según el análisis bivariante, más de la mitad (61.4%) de los pacientes ingresados a hospitalización fallecieron durante la estancia hospitalaria, de los cuales 81 (59.1%) eran mujeres. La comorbilidad más frecuente en los fallecidos fue la hipertensión (41.6%) con un $p < 0.05$. Con respecto al estado de vacunación, el 2.2% (3) había recibido 1 dosis. La mediana de la edad en los fallecidos fue 72 años y la StO₂ fue 87% ambas con un $p < 0.05$. Respecto a los biomarcadores inflamatorios e infecciosos la mediana de la PCR fue 20.31 mg/dl, la LDH fue 736.0 U/L, la urea fue 38 mg/dl, la creatinina fue 0.79 mg/dl, el recuento de linfocitos $0.74 \times 10^3 / \mu L$ y el recuento de plaquetas fue $222.0 \times 10^3 / \mu L$, todas ellas significativas con un $p < 0.25$. (Ver Cuadro 2)

Cuadro 2: Análisis Bivariante entre las variables y la mortalidad por Covid-19 en el Hospital III – EsSalud Chimbote, 2021			
Variables	Mortalidad		p^a
	Sí (n=137)	No (n=86)	
	N (%)		
Sexo (Mujer)	81 (59.1)	50 (58.1)	0.8844
Obesidad	11 (8.0)	7 (8.1)	0.9765
HTA	57 (41.6)	20 (23.3)	0.005027*
Diabetes	34 (24.8)	13 (15.1)	0.08382**
Est vacunación (1 dosis)	3 (2.2)	2 (2.3)	1 ^c
	Mediana (RIC)		p^b
Edad	72 (63 – 78)	54 (42.25 – 69)	2.935e-10*
StO ₂ (%)	87 (82-91)	91 (87- 94)	0.000005299*
PCR (mg/dl)	20.31 (11.11 – 32.23)	12.03 (6.7 – 24.44)	0.001877*
LDH (U/L)	736.0 (541.0 – 934.0)	567.5 (471.75 – 715.75)	0.000009852*
Urea (mg/dl)	38 (28-54)	29 (22.25 – 39)	0.00007531*
Creatinina (mg/dl)	0.79 (0.63 – 0.95)	0.72 (0.57 – 0.845)	0.03623*
Rec Linfocitos ($\times 10^3 / \mu L$)	0.74 (0.50 – 1.03)	0.93 (0.67 – 1.42)	0.0002497*
Rec Plaquetas ($\times 10^3 / \mu L$)	222.0 (175.0 – 286.0)	246.5 (173.5 – 316.75)	0.2266**

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021
a: Chi cuadrado, b: Prueba Wilcoxon, c: Prueba Fisher, HTA: hipertensión arterial, StO₂: saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa, *: $p < 0.05$, **: $p < 0.25$

1.3. Análisis Multivariante

Para el análisis multivariante se seleccionaron a las variables independientes que tenían un $p < 0.25$ (Ver **Cuadro 2**).

10 variables ($k=10$) cumplen con el criterio de selección y son: HTA, DM, Creatinina, Edad, LDH, PCR, Rec Linfocitos, Rec Plaquetas, StO₂, Urea. (Ver **ANEXO 11**). Con estas 10 variables se procede a realizar el Modelo Introducir.

A. Modelo Introducir:

Cuadro 3: Modelo Introducir						
Variables	β	Error Estándar	z	Wald (z^2)	Odds ratio (IC95%)	p
HTA (T.SI)	0.346	0.418	0.829	0.687	1.41 (0.624 - 3.239)	0.40720
DM (T.SI)	0.806	0.467	1.727	2.982	2.24 (0.916 – 5.785)	0.08424
Creatinina	-0.794	0.407	-1.951	3.806	0.45 (0.206 – 0.893)	0.05103
Edad	0.064	0.015	4.396	19.324	1.07 (1.037 – 1.099)	0.000011 *
LDH	0.002	0.001	3.868	14.961	1.00 (1.002 – 1.005)	0.00011 *
PCR	0.042	0.163	2.613	6.827	1.04 (1.011 – 1.078)	0.00896 *
Linfocitos	0.005	0.044	0.114	0.012	1.00 (0.969 – NA)	0.90887
Plaquetas	-0.003	0.002	-1.940	3.763	0.99 (0.993 – 0.999)	0.5234
StO ₂	-4.610	2.364	-1.951	3.806	0.01 (0.000 – 0.694)	0.05111
Urea	0.037	0.020	2.277	5.184	1.38 (1.008 – 1.073)	0.02281 *
Constante (β_0)	-2.543	2.580	-0.986	0.972	0.08	

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021.

HTA: hipertensión arterial, DM: diabetes, StO₂: saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa, T.SI: SI=1, OR= e^β

El **Cuadro 3** muestra que las variables de mayor peso específico con relación a la probabilidad de mortalidad por Covid-19 son aquellas que tienen una prueba de estadística de Wald (z^2) mayor y son: Edad, LDH, PCR y Urea con un peso de 4.396, 3.868, 2.613, 2.277 y un estadístico de Wald de 19.324, 14.961, 6.827 y 5.184 respectivamente. Así como también tienen un nivel de significación: $\Pr (>|z|) < 0.05$ (significativo).

Este Modelo Introdurcir tiene como criterio de información de Akaike (AIC): 214.48.

La expresión general del Modelo Introdurcir es:

$$P(y) = \frac{1}{1+e^{-(Logit)}} \rightarrow P(y) = \frac{1}{1+e^{-(\alpha+\beta_k X_k)}}$$

Donde:

- P(y) = Probabilidad de mortalidad por Covid-19
- k = Número de variables independientes (k=10)
- α = Valor de la estimación del $\beta_0 \rightarrow -2.54$
- β = Estimación de los parámetros
- x = Valor de cada variable $\rightarrow x_1$ (HTA, donde SI=1 y NO=0), x_2 (DM, donde SI=1, NO= 0), x_3 (valor de creatinina en mg/dl), x_4 (Edad en años), x_5 (valor de LDH en U/L), x_6 (valor de PCR en mg/dl), x_7 (valor de Rec Linfocitos $\times 10^3$ u/L), x_8 (valor de Rec Plaquetas $\times 10^3$ u/L), x_9 (valor de saturación al ingreso) y x_{10} (valor de urea en mg/dl).
- Logit = $-2.54 + 0.35*HTA$ (T.SI) + $0.80*DM$ (T.SI) – $0.79*Creatinina$ + $0.06*Edad$ + $0.003*LDH$ + $0.04*PCR$ + $0.01*Rec$ Linfocitos – $0.003*Rec$ Plaquetas – $4.61*StO2$ + $0.04*Urea$

B. Selección de Modelo paso a paso:

Después de realizar el Modelo Introdurcir, se ejecuta la selección de Modelo paso a paso (Stepwise) y el BIC (Criterio de Información Bayesiano), con dirección atrás/adelante, adelante/atrás, atrás y adelante. (Ver ANEXO 13)

Cuadro 4: Regresión logística binaria multivariante						
Variabes	β	EE	z	Wald (z ²)	Odds ratio (IC95%)	p
Edad	0.077	0.013	5.841	34.117	1.08 (1.054 – 1.110)	0.0000000052 *
LDH	0.003	0.001	4.129	17.048	1.00 (1.001 – 1.005)	0.0000363930 *
StO2	-6.024	2.197	-2.742	7.518	2.42 (0.000 – 0.131)	0.00611 *
Constante (β_0)	-1.171	2.171	-0.540	0.292	0.31	0.58948

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021.
StO2: saturación de oxígeno, LDH: lactato deshidrogenasa, EE: Error Estándar, OR=e ^{β}

El **Cuadro 4** nos muestra a 3 variables con p significativas, con alto peso específico (z), de las cuales la StO2 se relaciona de forma inversa con la mortalidad ($\beta = -6.024$). Los OR >1 indican que la edad, el LDH y la StO2 son factores de riesgo de mortalidad por Covid-19.

La fórmula del Modelo de Entrenamiento Predictivo está conformada de la siguiente manera:

$$P(y) = \frac{1}{1 + e^{-(-1.17 + 0.08Edad + 0.003LDH - 6.02StO2)}}$$

Donde:

- P(y) = Probabilidad de mortalidad por Covid-19
- k = Número de variables independientes (k=10)
- α = Valor de la estimación del $\beta_0 \rightarrow -1.17$
- β = Estimación de los parámetros $\rightarrow \beta_1 = 0.08, \beta_2 = 0.003, \beta_3 = -6.02$
- x = Valor de cada variable $\rightarrow x_1 =$ Edad en años, $x_2 =$ valor de LDH en U/L y $x_3 =$ valor de saturación al ingreso
- Logit = $-1.17 + 0.08Edad + 0.003LDH - 6.02StO2$

Este modelo cuenta con un AIC: 220.2.

Las variables predictoras de mortalidad por Covid-19 según el modelo predictivo son Edad, LDH y StO2.

1.4. Requisitos de la Regresión Logística del Modelo Predictivo:

A. Linealidad de las variables predictoras con el logit:

Se procede a determinar la linealidad de las variables predictoras con el logit del Modelo Predictivo, considerando que la variable con su interacción debe tener un $p > 0.05$.

Coefficients:	Estimate	Std. Error	z value	Pr(> z)
(Intercept)	1.9362952	16.3033535	0.119	0.905
EDAD	0.9467319	0.5855261	1.617	0.106
INTERACCIONEDAD	-0.1696057	0.1140008	-1.488	0.137
LDH	0.0083566	0.0195699	0.427	0.669
INTERACCIONLDH	-0.0007045	0.0025663	-0.275	0.784
StO2	-19.5971086	15.8685319	-1.235	0.217
INTERACCIONStO2	17.7797027	20.9399091	0.849	0.396

Figura 2: Linealidad de las variables predictoras con el logit

En la **Figura 2** se observa a las variables predictoras (EDAD, LDH, StO2) y la transformación logarítmica de cada una (interacciones). Las 3 interacciones tienen valores de significación $Pr(>|z|) > 0.05$, indicando que el supuesto de linealidad se cumple con las variables primitivas (EDAD, LDH, StO2), no siendo necesario sus transformaciones logarítmicas, cumpliendo de esta manera la linealidad con el Logit.

B. Ausencia de Multicolinealidad entre las variables predictoras:

Para corroborar la fórmula final se evalúa la multicolinealidad entre las variables predictoras cuantitativas (Edad, LDH, StO2) a través del factor de inflación de la varianza (VIF) y la Correlación de Spearman (no paramétricos).

- **Factor de inflación de la varianza (VIF):**

```
Rcmdr> vif(GLM.3V)
      EDAD      LDH      STO2
1.084166 1.080710 1.003548
```

Figura 3: Factor de Inflación de la Varianza (VIF)

En la **Figura 3** indica que no hay correlación grave, es decir, el VIF es menor de 5 o 10 (Hernández & Mazo, s. f.)

- **Correlación de Spearman:**

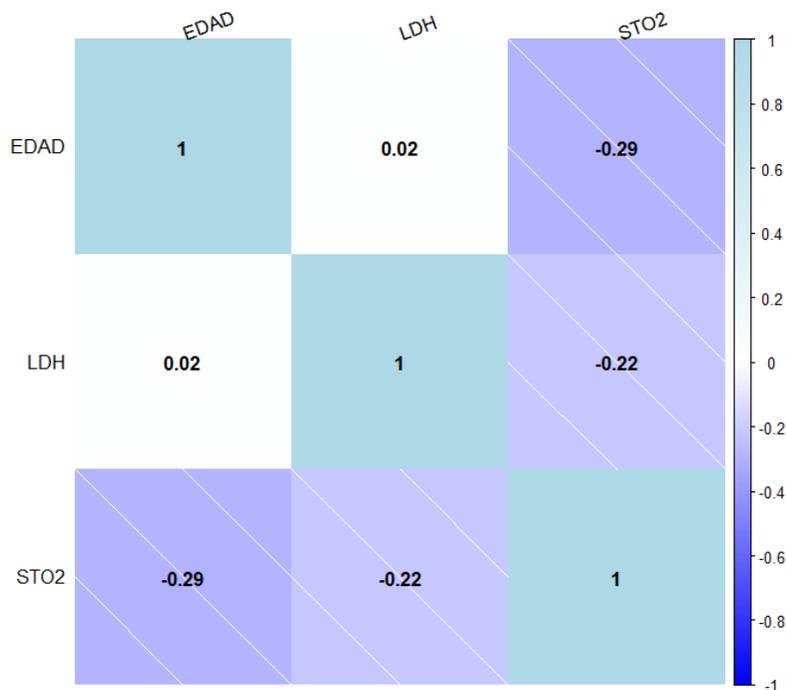


Figura 4: Correlación de Spearman

En la **Figura 4** se observa la correlación entre cada variable, siendo el color más intenso una correlación fuerte positiva (azul) o negativa (celeste). Edad y LDH al tener una correlación Pearson <0.05 no hay correlación entre estas variables, Edad y StO2 y LDH y StO2 tienen una correlación negativa baja de -0.22.

1.5. Valoración del ajuste del Modelo de Entrenamiento Predictivo:

A. Ajuste Individual:

Está representado por el estadístico de Wald y por los Odds ratio del Modelo Predictivo (Ver **Cuadro 4**).

B. Ajuste General:

En esta investigación se trabajó con la prueba de Hosmer – Lemeshow.

Cuadro 5: Predicción del Modelo de Entrenamiento			
	Predicción Binaria		
Mortalidad	Baja probabilidad (<0.4)	Alta probabilidad (>0.4)	Total
NO	48	38	86
SI	11	126	137
FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021			

Según la prueba de bondad de Hosmer – Lemeshow el Modelo de Entrenamiento Predictivo tiene una exactitud de 78.03%, una sensibilidad de 91.97% y una especificidad de 55.81%. El punto de corte para la prueba fue de 0.4 (40%) (Ver **ANEXO 15**).

El modelo de entrenamiento predice que de los 86 pacientes que sobrevivieron en el estudio, 38 de ellos tenían alta probabilidad de fallecer (>0.4). Sin embargo, de 137 pacientes que fallecieron, 11 de ellos tenían baja probabilidad de fallecer (<0.4) (Ver **Cuadro 5**).

C. Ajuste predictivo:

Para valorar el Modelo de Entrenamiento Predictivo se calculó el ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC) obteniendo el siguiente gráfico:

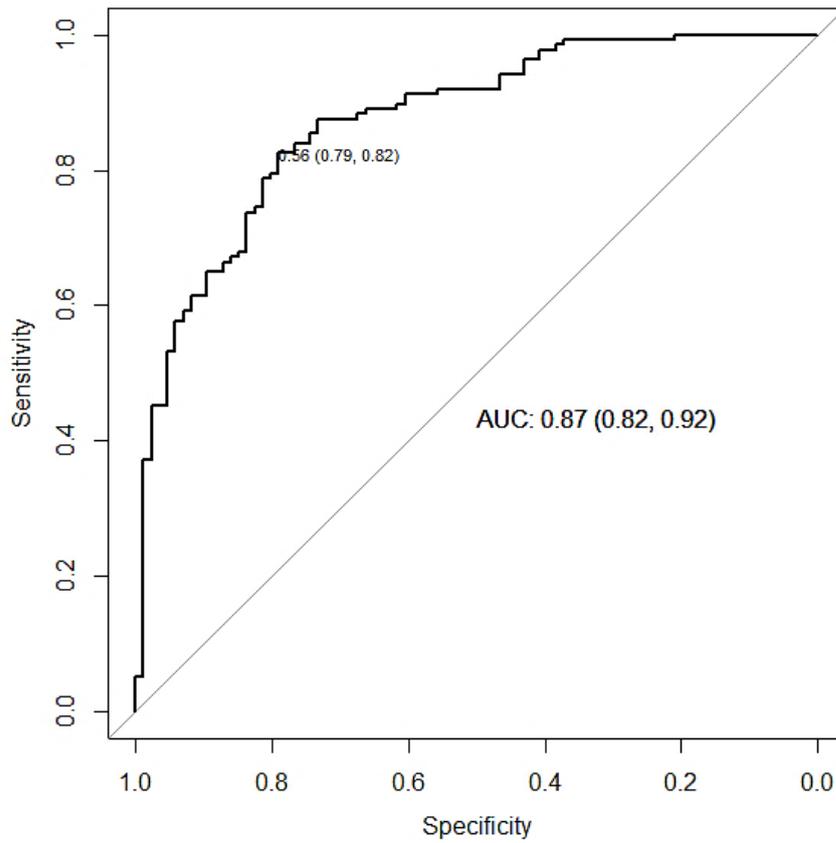


Figura 5: Prueba de ajuste discriminatorio mediante el Área bajo la curva ROC (AUC)

La **Figura 5** se observa un AUC de 0.87, IC95%: 0.82 - 0.92 y sugiere el punto de corte óptimo de AUC: 0.56 (56%), IC95%: 0.79 - 0.82, para obtener una sensibilidad de 82% y especificidad de 79%.

2. DISCUSIÓN

La presente investigación tiene como finalidad identificar los parámetros clínicos y biomarcadores predictivos de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III- EsSalud durante el periodo febrero hasta mayo del 2021. El estudio incluyó a 1308 pacientes y se trabajó con una muestra de 223 pacientes quienes cumplieron los criterios de inclusión.

El modelo predictivo determinó que la Edad, el LDH y la StO₂ son los factores predictivos de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III - EsSalud.

Las mujeres fueron el sexo predominante con un 58.7% (131) en comparación con los hombres 41.2% (92); esto se contrarresta con el estudio de (Yovera, s. f.) en el 2020 en la que los varones fueron el grupo en mayor cantidad con un 66.5%, similar resultado se obtuvo en el estudio de (Xiang et al., 2021) en el 2021, donde el sexo masculino era factor de riesgo asociado a mortalidad por Covid-19 a nivel hospitalario. Se ha encontrado que las hormonas sexuales tanto femeninas como masculinas están involucradas en la respuesta inmunitaria. Se conoce que el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) también se encuentra en la próstata y que los niveles de ACE2 circulantes es mayor en hombres, haciéndolos más propensos a fallecer por Covid-19. La testosterona aumenta la IL-10 y TGF- β causando un aumento de la respuesta antiinflamatoria, de esta manera disminuye el sistema inmunitario. En las mujeres, el estradiol puede aumentar la respuesta y número de las células T, neutrófilos y la producción de macrófagos. También se ha visto que las células B de las mujeres tienen mayor producción en respuesta de vacunas antigripales y niveles más altos de células B de memoria en comparación con los hombres (Santana et al., 2021). Sin embargo, el sexo no es un factor determinante para el modelo predictivo ya que no tiene una relación significativa con la mortalidad ($p=0.8844$) y al parecer tampoco tenía una diferencia significativa entre la cantidad de fallecidos de mujeres y hombres (61.8% vs 60.9%). Por otro lado (Mesas et al., 2020) en su revisión sistemática considera que el sexo es una variable de pronóstico de la enfermedad por Covid-19 mas no hace diferencia entre mujeres y hombres. Concluyendo que este resultado pudo ser debido a que no se tomó la totalidad de la población sino solo una muestra quien al realizar el muestreo aleatorio simple arrojó datos que estaban de forma consecutiva.

La edad tiene relación significativa con la mortalidad por Covid-19, perteneciendo al modelo predictivo. Esto se sustenta en el trabajo realizado por (Calvillo-Batlles et al., 2022) quien en su modelo predictivo considera que la edad es el factor pronóstico más importante en la mortalidad hospitalaria. La edad promedio de los pacientes con Covid-19 hospitalizados fue de 67 años, de forma similar reportó (Hueda-Zavaleta et al., 2021) con una edad promedio ≥ 65 años; caso contrario fue el (Mesas et al., 2020) quien determinó que la edad media ≤ 60 años era valor pronóstico para el desarrollo de la enfermedad. Otro estudio (Lami et al., 2022) resalta que los pacientes con edad ≥ 60 años son quienes tienen 4 veces más riesgo de morir en comparación con los de 40 – 59 años, determinando que la edad es un factor asociado a mortalidad por Covid-19 ($p < 0.001$). La asociación edad y mortalidad se basa en los cambios y alteraciones a nivel inmunitario que sufren los pacientes durante el envejecimiento, donde el estado proinflamatorio que inicialmente es bajo, se active por la infección del virus del Covid-19, ocasionando una respuesta incontrolada de los mediadores inflamatorios (tormenta de citocinas), que los lleve de forma rápida a shock, con falla a nivel renal, pulmonar, cerebral, hepático y cardíaco (Santana et al., 2021). Es por ello que según el análisis multivariante la edad se relaciona de forma positiva con la mortalidad, lo que significa que a mayor edad más riesgo de mortalidad.

Dentro de las comorbilidades propuestas en este estudio se encontró que la hipertensión arterial ($p: 0.0050$) y la diabetes ($p: 0.083$) eran las más asociadas a mortalidad por Covid-19, esto concuerda con (Sánchez et al., 2021; Xiang et al., 2021; Yovera, s. f.) quienes también concluyeron que ambas patologías estaban asociadas a muerte por Covid-19 a nivel hospitalario.

Con respecto a la obesidad en este estudio no es factor de riesgo ($p: 0.9765$). El estudio de (Blanco-Taboada et al., 2022) apoya nuestro resultado con una proporción similar en el número fallecidos que no eran obesos. Sin embargo para (Hueda-Zavaleta et al., 2021; Mejía et al., 2020; Mesas et al., 2020; Rodríguez-Zuniga et al., 2020) la obesidad es factor de riesgo de mortalidad hospitalaria por Covid-19. Probablemente en este estudio la obesidad no es factor de riesgo debido a un subregistro al momento de hacer la historia clínica.

Se sabe que el Perú está conformado por distintos grupos étnicos, con una gran brecha en inmunizaciones, y la vacunación contra el Covid-19 no fue la excepción. En este estudio solo el 3.47% (5) del total de la pacientes > 60 años habían recibido 1 dosis de

vacuna contra el Covid-19 y de ellos el 60% (3) fallecieron. (López et al., 2022) menciona que la vacunación previene la mortalidad hospitalaria en pacientes con Covid-19 con una efectividad de 80.4%, sin embargo existe un pequeño porcentaje en el que a pesar de haber recibido 1 dosis no es suficiente para fallecer por Covid-19 como lo demostró (Scruzzi et al., 2022) en su análisis de su modelo donde el tener la aplicación de 1 dosis disminuye en un 57% la probabilidad de fallecer por Covid-19. Por otro lado (Marco et al., 2021) señala que el tener dosis completas de las vacunas (Pfizer, Moderna, Astra-Zeneca, Janssen) aumenta más del 96% la efectividad para evitar la muerte por Covid-19.

Con respecto a la saturación de oxígeno en este estudio se encontró que la mediana fue de 90% y que la saturación promedio en los fallecidos fue de 87% y en los supervivientes fue de 91%, resultando ser la saturación de oxígeno (StO₂) un predictor de mortalidad por Covid-19 ($p < 0.05$), coincidiendo con el estudio de (Blanco-Taboada et al., 2022) realizado en España donde muestra que la saturación de oxígeno también es un predictor de mortalidad por Covid-19 con un $p: 0.001$, además menciona que la StO₂ promedio en los fallecidos fue mayor al de nuestro estudio con un 90% y en los supervivientes fue de 94%. De igual manera (Hueda-Zavaleta et al., 2021) y (Mejía et al., 2020) refieren que la StO₂ $< 80\%$ es un factor su principal factor predictor de mortalidad por Covid-19 al ingreso a nivel hospitalario. Cabe resaltar que no todos los valores de StO₂ obtenidos de las historias clínicas se encontraban con FiO₂ al 21%, ya que varios pacientes al ingreso usaban máscara de reservorio con FiO₂ 70%, 80%, 90%, 100% o cánula nasal; sin embargo estas diferencias no fueron significativas ni excluyentes ya que al realizar la selección de modelo paso a paso la StO₂ fue incluida en el modelo predictivo de mortalidad por Covid-19. Asimismo según en el análisis multivariante la StO₂ se relacionada de forma inversa a la mortalidad, es decir a menor StO₂ aumenta la mortalidad.

La proteína C reactiva (PCR) un marcador inflamatorio con un $p < 0.05$ es un factor de riesgo para Covid-19 en este estudio. El estudio de (Sánchez et al., 2021) realizado en España reporta que valores de PCR > 80 mg/dl estuvieron asociados a progresión de la enfermedad en estadios iniciales. Otro trabajo realizado en Huacho por (Ramírez, s. f.) indicó que tener PCR cuantitativo positivo asociado a imágenes radiográficas aumentaba el riesgo en desarrollar Covid-19 severo. Diversos trabajos como el de (Mesas et al., 2020) o el de (Xiang et al., 2021) revelan que el tener PCR elevado sin

valor de referencia, es un factor de riesgo asociado a mortalidad hospitalaria por Covid-19.

La enzima lactato deshidrogenasa conocida como LDH demostró en este trabajo que es un predictor de mortalidad por Covid-19, con una diferencia significativa entre los fallecidos y los supervivientes y un $p < 0.05$. (G. Li et al., 2021; Malik et al., 2020; Mesas et al., 2020) en sus trabajos también concluyeron que el LDH elevado se asocia a mortalidad por Covid-19. Además se encontró que en los fallecidos el valor promedio de la LDH fue de 736 U/L, dicho valor es superior al que se menciona en el trabajo de (Hueda-Zavaleta et al., 2021). De modo que lo encontrado en el análisis multivariante de este estudio, relaciona de forma positiva la LDH y la mortalidad, lo cual significa que cuanto más elevada este el nivel de LDH más alto es el riesgo de mortalidad.

Dentro de los marcadores a nivel renal tanto la urea como la creatinina presentaron valores de $p < 0.05$ por lo que fueron factores de riesgo para Covid-19, mas no fue suficiente ya que no entraron al modelo predictivo de mortalidad por Covid-19, de esta manera contradice a (Blanco-Taboada et al., 2022) quien considera que la creatinina sí predictor de mortalidad para Covid-19 tanto para pacientes hospitalizados como para que ingresan a UCI. De la misma manera en el trabajo de (Yovera, s. f.) donde la urea y creatinina fueron significativas con un OR:39.9 y OR: 4.0 respectivamente.

En nuestro estudio la media de linfocitos en fallecidos fue 0.74 y de la plaquetas fue 222, según el análisis bivariado el recuento de linfocitos se asoció de forma significativa a mortalidad ($p < 0.05$) y el recuento de plaquetas no, sin embargo en el análisis multivariante sí se consideró por presentar un $p < 0.25$. En los estudios de (Malik et al., 2020; Xiang et al., 2021) el recuento de linfocitos y plaquetas disminuidos estuvieron asociados a malos resultados; caso contrario (Sánchez et al., 2021) quien reporta que ambos no influyen en la mortalidad por Covid-19. El hecho que el recuento de linfocitos no influya en la mortalidad es porque según en el análisis multivariante los linfocitos tienen el menor peso específico en relación a la probabilidad de mortalidad y en el caso del recuento de plaquetas a pesar de tener una relación indirectamente proporcional con la mortalidad no está asociada por ello ambos marcadores no fueron considerados en el modelo predictivo.

La tasa de mortalidad de los pacientes ingresados por Covid-19 en el Hospital III-EsSalud durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 fue de 61.43% en

comparación con la de (Rodriguez-Zuniga et al., 2020) realizado en hospital público de Lima con una tasa de 36.9%. Actualmente según “COVID-19 Dashboard by the Center for Systems Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU)” la tasa de mortalidad por Covid-19 en el Perú es de 5.22%.

Diversos modelos predictivos a nivel mundial se han presentado desde inicios de la pandemia de Covid-19, la Organización Mundial de la Salud menciona que los modelos predictivos son importantes porque ayudan a tomar una mejor decisión estratégica en torno a salud pública, es por ello que en este trabajo se realizó un modelo predictivo el cual cuenta con validación interna mas no externa, sin embargo los resultados obtenidos muestran gran sensibilidad de 91.97%, especificidad de 55.81%, una exactitud de 78.03% y además ser un modelo simple compuesto solo por 3 variables.

Según el análisis multivariante la Edad, la LDH y la StO2 son los predictores de mortalidad en pacientes hospitalizados por Covid-19, formando con estas variables el modelo predictivo: $P = \frac{1}{1+e^{-1.17+0.08Edad+0.003LDH-6.02StO2}}$. Si bien es cierto es un modelo sencillo con 3 variables y fácil de aplicar a los pacientes en el momento de la emergencia, sin embargo en el caso de los médicos serumistas en sus centros de salud nivel I, que no cuentan con todos los recursos (Solari, 2011), se les haría difícil hallar el resultado de este modelo plasmado en una fórmula, ya que no contarían con reactivos bioquímicos y ni equipos tecnológicos que les permitiera obtener el valor del nivel de LDH. Por esto se probó otro modelo con la eliminación de la variable LDH y se comparó ambos modelos obteniendo:

Model 1: Mortalidad.Hospitalaria ~ EDAD + LDH + StO2

Model 2: Mortalidad.Hospitalaria ~ EDAD + StO2

Cuadro 6: Comparación de los modelos predictivos					
Modelos	Resid. Df	Resid. Dev	Df	Deviance	Pr(>Chi)
Modelo 1	219	212.18			
Modelo 2	220	234.81	-1	-22.632	0.000001961 ***
FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021					

Sin embargo se evidencia que el Modelo 2 que involucra las variables Edad y StO2 tiene un $p < 0.05$, esto significa que el Modelo 2 no se puede considerar como alternativa al Modelo 1, en caso de no tener los recursos para calcular el valor del LDH.

CAPÍTULO V: CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

1. CONCLUSIONES:

- Los parámetros clínicos que presentaron los pacientes con Covid-19 del Hospital III - EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 fueron: edad media de 64 años, sexo femenino, saturación de oxígeno promedio de 86%, más del 50% no habían recibido vacuna contra el Covid-19 así como más del 50% no eran obesos, ni hipertensos, ni diabéticos.
- Los biomarcadores que presentaron los pacientes con Covid-19 del Hospital III – EsSalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 fueron: PCR: 20.31 mg/dl, LDH: 736 U/L, recuento de linfocitos: 0.74 , recuento de plaquetas: 222, creatinina: 0.79 md/dl y urea: 0.79 mg/dl.
- Se determinó que los parámetros clínicos predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III – Essalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 fueron: edad y saturación de oxígeno.
- Se determinó que los biomarcadores predictores de mortalidad por Covid-19 en el Hospital III – Essalud Chimbote durante el periodo febrero hasta mayo del 2021 fueron: solo LDH.
- Se realizó un modelo de entrenamiento predictivo de mortalidad por Covid-19 con los predictores de la edad, el LDH y la StO2.

2. RECOMENDACIONES:

- Se sugiere que las historias clínicas sean llenadas de forma correcta y completa para tener una mejor calidad de los datos de estudio, para evitar los sesgos de información.
- Se recomienda trabajar con los valores de saturación con un FiO2 al ambiente.
- Se recomienda realizar foros de consulta, comenzando por los centros de salud de nivel I y II fomentando la vacunación contra la Covid-19, para evitar desenlaces fatales sobretodo en personas con comorbilidad.
- Se recomienda realizar la validación externa del modelo predictivo, trabajando con toda la población en hospitales de distintas regiones del Perú para tener un score que pueda ser aplicado en este país, ya que muchos de ellos que se encuentran en las guías peruanas son del extranjero adaptados a nuestra realidad, mas no creados de nuestra realidad.

- Se recomienda a seguir investigando sobre el tema de Covid-19, si bien es cierto se trabajó con pacientes de la segunda ola, sin embargo la realidad de la tercera y la cuarta ola de la pandemia del Covid-19 es distinta.
- Se recomienda usar el programa R commander versión 2.8-0 para el análisis de los datos.

CAPÍTULO VI: REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. : *Dirección Regional de Salud Ancash* :: (s. f.). Recuperado 28 de noviembre de 2021, de <https://diresancash.gob.pe/covid19/>
2. *03.pdf*. (s. f.). Recuperado 29 de octubre de 2021, de <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/tools/teleconferencia/2021/SE052021/03.pdf>
3. *5486.pdf*. (s. f.). Recuperado 10 de octubre de 2022, de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/MINSA/5486.pdf>
4. Amezcua-Guerra, L. M. (s. f.). *Proteína C reactiva: Aspectos cardiovasculares de una proteína de fase aguda*. 77, 9.
5. Aristondo, F. M., Moyano, A. B., Vélez, C. D., Sánchez, E. R. P., Segura, M. A. A., Farro, H. M. G., & Sánchez, V. E. S. (s. f.). *SEGURO SOCIAL DE SALUD - ESSALUD*. 152.
6. Blanco-Taboada, A. L., Fernández-Ojeda, M. R., Castillo-Matus, M. M., Galán-Azcona, M. D., Salinas-Gutiérrez, J., & Ruiz-Romero, M. V. (2022). [Poor prognostic factors in patients hospitalized for COVID-19]. *Anales Del Sistema Sanitario De Navarra*, 45(2), e1000. <https://doi.org/10.23938/ASSN.1000>
7. *Boletin_202114.pdf*. (s. f.). Recuperado 28 de noviembre de 2021, de https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/wp-content/uploads/2021/05/boletin_202114.pdf
8. Calvillo-Batlés, P., Cerdá-Alberich, L., Fonfría-Esparcia, C., Carreres-Ortega, A., Muñoz-Núñez, C. F., Trilles-Olaso, L., & Martí-Bonmatí, L. (2022). Elaboración de modelos predictivos de la gravedad y la mortalidad en pacientes con COVID-19 que acuden al servicio de urgencias, incluida la radiografía torácica. *Radiología*, 64(3), 214-227. <https://doi.org/10.1016/j.rx.2021.09.011>
9. Céspedes, M. E. G., Castillo, J. B., Calzado, D. E. R., & Biset, N. F. (2020). La COVID-19 en personas hipertensas. *MediSan*, 24(03), 501-514.
10. Científica (SIIC), S. I. de I. (s. f.). *PROTEÍNA C-REACTIVA COMO MARCADOR PRONÓSTICO EN COVID-19*. Recuperado 14 de noviembre de 2021, de <https://www.siicsalud.com/dato/resiiccompleto.php/166499>
11. *Covid 19 en el Perú—Ministerio del Salud*. (s. f.). Recuperado 28 de noviembre de 2021, de https://covid19.minsa.gob.pe/sala_situacional.asp
12. Covid-19: Fisiopatología, historia natural y diagnóstico. (2021). *REVISTA EUGENIO ESPEJO*, 15(2), 98-114. <https://doi.org/10.37135/ee.04.11.13>

13. *COVID-19 Map*. (s. f.). Johns Hopkins Coronavirus Resource Center. Recuperado 28 de noviembre de 2021, de <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
14. *Declaración de Helsinki de la AMM - Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos*. (s. f.). 7.
15. *Diabetes—OPS/OMS | Organización Panamericana de la Salud*. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://www.paho.org/es/temas/diabetes>
16. Domínguez, G. V., & Sologuren, N. A. S. (s. f.). *FUENTE DE FINANCIAMIENTO*. 20.
17. *Download.pdf*. (s. f.). Recuperado 8 de febrero de 2022, de <https://www.paho.org/es/file/101858/download?token=HEsHgJNk>
18. *Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19).pdf*. (s. f.). Recuperado 13 de noviembre de 2021, de <https://bestpractice.bmj.com/topics/es-es/3000201/pdf/3000201/Enfermedad%20de%20coronavirus%202019%20%28COVID-19%29.pdf>
19. Florencia Prieto, M., Kilstein, J., Bagilet, D., & Maris Pezzotto, S. (2008). Proteína C reactiva como factor pronóstico de mortalidad en la unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva*, 32(9), 424-430. [https://doi.org/10.1016/S0210-5691\(08\)75719-X](https://doi.org/10.1016/S0210-5691(08)75719-X)
20. GESTIÓN, N. (2021, junio 1). *Segunda ola de COVID-19 causó más muertes en el país: Estas son las cifras sinceradas por región | Minsa | nndc | PERU*. Gestión; NOTICIAS GESTIÓN. <https://gestion.pe/peru/segunda-ola-de-covid-19-causo-mas-muertes-en-el-pais-estas-son-las-cifras-sinceradas-por-region-minsa-nndc-noticia/>
21. *Glosario de Conceptos*. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://www.ine.es/DEFIne/es/concepto.htm?c=4484&op=30307&p=1&n=20>
22. González-Castro, A., Cuenca Fito, E., Fernandez, A., Escudero Acha, P., Rodríguez Borregán, J. C., & Peñasco, Y. (2021). Primera y segunda oleada de enfermedad por coronavirus-19: Un estudio comparativo en pacientes hospitalizados en una UCI de un hospital universitario de tercer nivel. *Medicina Intensiva*. <https://doi.org/10.1016/j.medin.2021.02.009>
23. González-Villalva, A., de la Peña-Díaz, A., Rojas-Lemus, M., López-Valdez, N., Ustarroz-Cano, M., García-Peláez, I., Bizarro-Nevarés, P., & Fortoul, T. I. (2020). Fisiología de la hemostasia y su alteración por la coagulopatía en COVID-19. *Revista de la Facultad de Medicina*, 63(5), 45-57. <https://doi.org/10.22201/fm.24484865e.2020.63.5.08>

24. *Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial.* (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893218306791>
25. Guo, Y.-R., Cao, Q.-D., Hong, Z.-S., Tan, Y.-Y., Chen, S.-D., Jin, H.-J., Tan, K.-S., Wang, D.-Y., & Yan, Y. (2020). The origin, transmission and clinical therapies on coronavirus disease 2019 (COVID-19) outbreak – an update on the status. *Military Medical Research*, 7(1), 11. <https://doi.org/10.1186/s40779-020-00240-0>
26. Gupta, R. K., Harrison, E. M., Ho, A., Docherty, A. B., Knight, S. R., van Smeden, M., Abubakar, I., Lipman, M., Quartagno, M., Pius, R., Buchan, I., Carson, G., Drake, T. M., Dunning, J., Fairfield, C. J., Gamble, C., Green, C. A., Halpin, S., Hardwick, H. E., ... Noursadeghi, M. (2021). Development and validation of the ISARIC 4C Deterioration model for adults hospitalised with COVID-19: A prospective cohort study. *The Lancet. Respiratory Medicine*, 9(4), 349-359. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30559-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30559-2)
27. Henry, B. M., Oliveira, M. H. S. de, Benoit, S., Plebani, M., & Lippi, G. (2020). Hematologic, biochemical and immune biomarker abnormalities associated with severe illness and mortality in coronavirus disease 2019 (COVID-19): A meta-analysis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*, 58(7), 1021-1028. <https://doi.org/10.1515/cclm-2020-0369>
28. Hernández, F., & Mazo, M. (s. f.). *16 Multicolinealidad / Modelos de Regresión con R.* Recuperado 11 de octubre de 2022, de https://fhernanb.github.io/libro_regresion/multicoli.html
29. Hoffmann, M., Kleine-Weber, H., Schroeder, S., Krüger, N., Herrler, T., Erichsen, S., Schiergens, T. S., Herrler, G., Wu, N.-H., Nitsche, A., Müller, M. A., Drosten, C., & Pöhlmann, S. (2020). SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell*, 181(2), 271-280.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.052>
30. Hueda-Zavaleta, M., Copaja-Corzo, C., Bardales-Silva, F., Flores-Palacios, R., Barreto-Rocchetti, L., & Benites-Zapata, V. A. (s. f.). FACTORES ASOCIADOS A LA MUERTE POR COVID-19 EN PACIENTES ADMITIDOS EN UN HOSPITAL PÚBLICO EN TACNA, PERÚ. *Rev Peru Med Exp Salud Publica.*, 10.
31. Hueda-Zavaleta, M., Copaja-Corzo, C., Bardales-Silva, F., Flores-Palacios, R., Barreto-Rocchetti, L., & Benites-Zapata, V. A. (2021). Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Revista*

- Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública*, 38(2), 214-223.
<https://doi.org/10.17843/rpmesp.2021.382.7158>
32. Ibáñez, D. Ó. M. P. (s. f.). *Biomarcadores y pronóstico a corto plazo en COVID-19*. CardioTeca. Recuperado 11 de octubre de 2022, de <https://www.cardioteca.com/cardiologia-clinica-blog/biomarcadores-cardiologia-clinica/3879-biomarcadores-y-pronostico-a-corto-plazo-en-covid-19.html>
 33. Ji, W., Wang, W., Zhao, X., Zai, J., & Li, X. (2020). Cross-species transmission of the newly identified coronavirus 2019-nCoV. *Journal of Medical Virology*, 92(4), 433-440. <https://doi.org/10.1002/jmv.25682>
 34. Jose, R. J., & Manuel, A. (2020). COVID-19 cytokine storm: The interplay between inflammation and coagulation. *The Lancet. Respiratory Medicine*. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(20\)30216-2](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(20)30216-2)
 35. Jr, F. E. H. (s. f.). *Regression Modeling Strategies*. 506.
 36. Lami, F., Elfadul, M., Rashak, H., Nsour, M. A., Akhtar, H., Khader, Y., Hussein, A. M., Naciri, M., Samy, S., Ghaleb, Y., Taha, H., Hussein, A., Ali, N. A., Hussein, R., Ikram, A., Rahman, F. ur, Khan, M. M., Adam, R., Ahmed, A. Y., & Afifi, S. (2022). Risk Factors of COVID-19 Critical Outcomes in the Eastern Mediterranean Region: Multicountry Retrospective Study. *JMIR Public Health and Surveillance*, 8(3), e32831. <https://doi.org/10.2196/32831>
 37. Li, G., Xu, F., Yin, X., Wu, N., Li, Y., Zhang, T., Chen, D., Liu, K., & Qiu, Q. (2021). Lactic dehydrogenase-lymphocyte ratio for predicting prognosis of severe COVID-19. *Medicine*, 100(4), e24441. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000024441>
 38. Li, W., Moore, M. J., Vasilieva, N., Sui, J., Wong, S. K., Berne, M. A., Somasundaran, M., Sullivan, J. L., Luzuriaga, K., Greenough, T. C., Choe, H., & Farzan, M. (2003). Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*, 426(6965), 450-454. <https://doi.org/10.1038/nature02145>
 39. Li, X., Xu, S., Yu, M., Wang, K., Tao, Y., Zhou, Y., Shi, J., Zhou, M., Wu, B., Yang, Z., Zhang, C., Yue, J., Zhang, Z., Renz, H., Liu, X., Xie, J., Xie, M., & Zhao, J. (2020). Risk factors for severity and mortality in adult COVID-19 inpatients in Wuhan. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 146(1), 110-118. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2020.04.006>
 40. Lima-Martínez, M. M., Carrera Boada, C., Madera-Silva, M. D., Marín, W., & Contreras, M. (2021). COVID-19 y diabetes mellitus: Una relación bidireccional.

- Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, 33(3), 151-157.
<https://doi.org/10.1016/j.arteri.2020.10.001>
41. López, L., Portugal, W., Huamán, K., & Obregón, C. (2022). Efectividad de vacunas COVID-19 y riesgo de mortalidad en Perú: Un estudio poblacional de cohortes pareadas. *Anales de la Facultad de Medicina*, 83(2), 87-94.
<https://doi.org/10.15381/anales.v83i2.21531>
 42. Malik, P., Patel, U., Mehta, D., Patel, N., Kelkar, R., Akrmah, M., Gabrilove, J. L., & Sacks, H. (2020). Biomarkers and outcomes of COVID-19 hospitalisations: Systematic review and meta-analysis. *BMJ Evidence-Based Medicine*, bmjebm-2020-111536. <https://doi.org/10.1136/bmjebm-2020-111536>
 43. Marco, J. J. G., Pasquín, M. J. Á., & Martín, S. M. (2021). Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *Fmc*, 28(8), 442-451.
<https://doi.org/10.1016/j.fmc.2021.07.001>
 44. Mejía, F., Medina, C., Cornejo, E., Morello, E., Vásquez, S., Alave, J., Schwalb, A., & Málaga, G. (2020). *Características clínicas y factores asociados a mortalidad en pacientes adultos hospitalizados por COVID-19 en un hospital público de Lima, Perú*. SciELO Preprints. <https://doi.org/10.1590/SciELOPreprints.858>
 45. Mesas, A. E., Cavero-Redondo, I., Álvarez-Bueno, C., Sarriá Cabrera, M. A., Maffei de Andrade, S., Sequí-Dominguez, I., & Martínez-Vizcaíno, V. (2020). Predictors of in-hospital COVID-19 mortality: A comprehensive systematic review and meta-analysis exploring differences by age, sex and health conditions. *PLoS ONE*, 15(11), e0241742. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0241742>
 46. Nicholls, J., & Peiris, M. (2005). Good ACE, bad ACE do battle in lung injury, SARS. *Nature Medicine*, 11(8), 821-822. <https://doi.org/10.1038/nm0805-821>
 47. *Obesidad*. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://www.who.int/es/health-topics/obesity>
 48. *Obesidad y COVID19—Obesity Management School*. (s. f.). Grupo Sobre Entrenamiento (G-SE). Recuperado 1 de diciembre de 2021, de <https://g-se.com/obesidad-y-covid19-bp-m5e92f0758fbe0>
 49. *OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf*. (s. f.). Recuperado 17 de octubre de 2022, de https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/52551/OPSHSSMTCOVID-19200029_spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y
 50. Palaiodimos, L., Chamorro-Pareja, N., Karamanis, D., Li, W., Zavras, P. D., Chang, K. M., Mathias, P., & Kokkinidis, D. G. (2020). Diabetes is associated with increased

- risk for in-hospital mortality in patients with COVID-19: A systematic review and meta-analysis comprising 18,506 patients. *Hormones (Athens, Greece)*, 1-10. <https://doi.org/10.1007/s42000-020-00246-2>
51. *Prevalen.pdf*. (s. f.). Recuperado 9 de junio de 2022, de <https://www.smu.org.uy/cartelera/socio-cultural/prevalen.pdf>
 52. Ramírez, L. E. P. (s. f.). *Para optar el Título Profesional de Médico Cirujano*. 81.
 53. *REP_ALBERTO.ROBLES_LINFOPENIA.COMO.PREDICTOR.pdf*. (s. f.). Recuperado 15 de noviembre de 2021, de https://repositorio.upao.edu.pe/bitstream/20.500.12759/7246/1/REP_ALBERTO.ROBLES_LINFOPENIA.COMO.PREDICTOR.pdf
 54. *RM-440-2022-MINSA.pdf*. (s. f.). Recuperado 18 de octubre de 2022, de <http://bvs.minsa.gob.pe/local/covid/boletin/RM-440-2022-MINSA.pdf>
 55. Rodríguez-Zuniga, M. J. M., Quintana-Aquehua, A., Díaz-Lajo, V. H., Charaja-Coata, K. S., Becerra-Bonilla, W. S., Cueva-Tovar, K., Valle-Gonzalez, G. A., Rojas-De-La-Cuba, P., Alva-Gutierrez, C. A., Cerpa-Chacaliaza, B., & Mendoza-Ticona, A. (2020). Factores de riesgo asociados a mortalidad en pacientes adultos con neumonía por SARS-CoV-2 en un hospital público de Lima, Perú. *ACTA MEDICA PERUANA*, 37(4), Art. 4. <https://doi.org/10.35663/amp.2020.374.1676>
 56. Rubio Herrera, M. A., & Bretón Lesmes, I. (2021). Obesidad en tiempos de COVID-19. Un desafío de salud global. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 68(2), 123-129. <https://doi.org/10.1016/j.endinu.2020.10.001>
 57. Sánchez, R. R., Balsalobre, E. L., & Peñas, M. del M. V. (2021). Factores pronósticos de gravedad de la infección por SARS-CoV-2. *Advances in Laboratory Medicine / Avances en Medicina de Laboratorio*, 2(2), 259-265. <https://doi.org/10.1515/almed-2020-0069>
 58. Santana, A. P., Jesús Alberto Mosquera Sulbarán, Castelo, N. E. M., Salcan, D. M. T., & Congacha, J. G. R. (2021). El sexo como factor de riesgo de la mortalidad por COVID-19. Caso Ecuador. *Kasmera*, 49(2), Art. 2. <https://doi.org/10.5281/zenodo.5175260>
 59. Scruzzi, G. F., Aballay, L. R., Carreño, P., Díaz Rousseau, G. A., Franchini, C. G., Cecchetto, E., Willington, A. P., Barbás, M. G., & López, L. (2022). Vacunación contra SARS-CoV-2 y su relación con enfermedad y muerte por COVID-19 en Argentina. *Revista Panamericana de Salud Pública*, 46, e39. <https://doi.org/10.26633/RPSP.2022.39>

60. Solari, E. R. (2011). «Allá es clínicamente así: Saber llegar». De la formación a la práctica profesional médica. El Servicio Rural Urbano Marginal en Salud (SERUMS). *Apuntes. Revista de ciencias sociales*, 55-80. <https://doi.org/10.21678/apuntes.69.631>
61. Vences, M. A., Pareja-Ramos, J. J., Otero, P., Veramendi-Espinoza, L. E., Vega-Villafana, M., Mogollón-Lavi, J., Morales-Romero, E., Olivera-Vera, J., Meza, C., Salas-Lazo, L. J., Triveño, A., Marín-Dávalos, R., Carpio Rodriguez, R., & Zafra-Tanaka, J. H. (2021). Factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados con COVID-19: Cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave*, 21(06). <https://doi.org/10.5867/medwave.2021.06.8231>
62. Villa Palacio, M. I., & López Henao, E. (2020). Alteraciones hematológicas en COVID-19. *Nova*, 18(35), 75-79. <https://doi.org/10.22490/24629448.4189>
63. Wan, Y., Shang, J., Graham, R., Baric, R. S., & Li, F. (2020). Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: An Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *Journal of Virology*, 94(7), e00127-20. <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
64. Xiang, G., Xie, L., Chen, Z., Hao, S., Fu, C., Wu, Q., Liu, X., & Li, S. (2021). Clinical risk factors for mortality of hospitalized patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Annals of Palliative Medicine*, 10(3), Art. 3. <https://doi.org/10.21037/apm-20-1278>
65. Ye, Q., Wang, B., & Mao, J. (2020). The pathogenesis and treatment of the 'Cytokine Storm' in COVID-19. *The Journal of Infection*, 80(6), 607-613. <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.03.037>
66. Yovera, C. L. M. (s. f.). *PARA OPTAR POR EL TÍTULO DE: 66.*
67. Zhang, H., Penninger, J. M., Li, Y., Zhong, N., & Slutsky, A. S. (2020). Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: Molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive Care Medicine*, 46(4), 586-590. <https://doi.org/10.1007/s00134-020-05985-9>
68. Zhu, N., Zhang, D., Wang, W., Li, X., Yang, B., Song, J., Zhao, X., Huang, B., Shi, W., Lu, R., Niu, P., Zhan, F., Ma, X., Wang, D., Xu, W., Wu, G., Gao, G. F., & Tan, W. (2020). A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *New England Journal of Medicine*, 382(8), 727-733. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2001017>

CAPÍTULO VII: ANEXOS

ANEXO 1: Ficha de Recolección de Datos



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA ACADÉMICO PROFESIONAL MEDICINA HUMANA



FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

N° de paciente: _____

1. **Datos al Ingreso:** Sexo: ____ / Edad: ____ años / Fecha de Ingreso: _____

2. **Comorbilidades:** Obesidad () Hipertensión Arterial () Diabetes mellitus ()

3. **StO2 al ingreso:** _____

4. **Laboratorio:**

▪ Proteína C reactiva: _____ Recuento linfocitos: _____

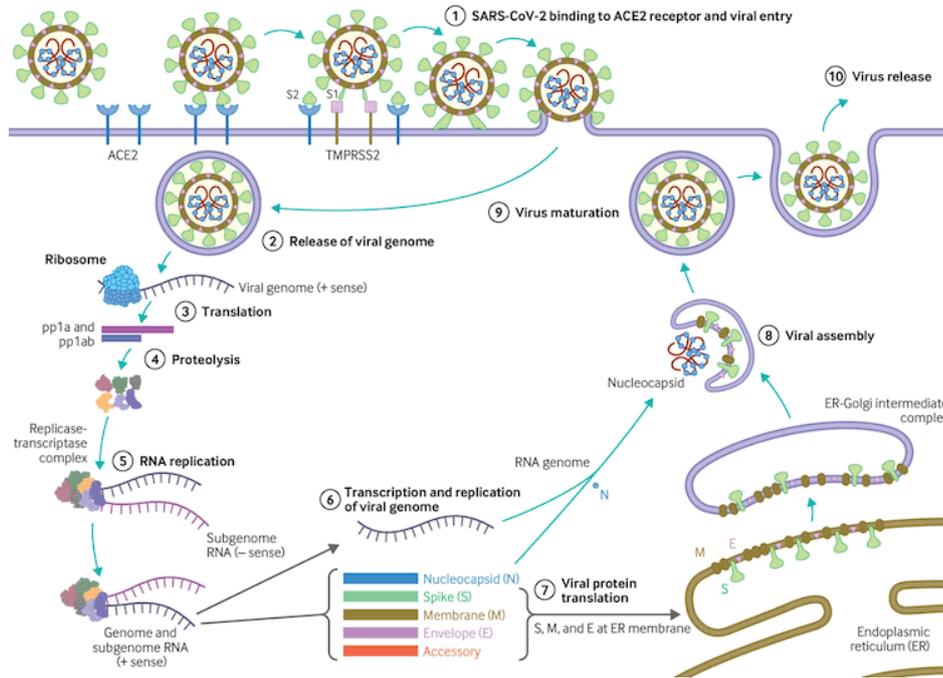
▪ Lactato deshidrogenasa: _____ Recuento de plaquetas: _____

▪ Urea: _____ Creatinina: _____

5. **Estado de vacunación:** 0 dosis () - 1era dosis () - 2da dosis ()

6. **Desenlace:** Fallecido: () Vivo: () Fecha de Alta: _____

ANEXO 2: Covid-19



Enfermedad de coronavirus 2019 (COVID-19)

ANEXO 3: Cuadro de Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DIMENSIÓN	INDICADOR	DEFINICIÓN DE INDICADOR	DATO	TIPO DE VARIABLE
Parámetros clínicos	Datos más importantes y determinantes dentro de la historia clínica	Demográfica	Sexo	Características biológicas y fisiológicas que definen a hombres y mujeres, registrado en la historia clínica. (<i>Glosario de Conceptos</i> , s. f.).	Hombre = 1 Mujer = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica
			Edad	Cantidad de años que ha vivido una persona desde su nacimiento hasta al día de realizar el estudio, registrado en la historia clínica (<i>prevalen.pdf</i> , s. f.).	años	Cuantitativa Discreta
		Comorbilidad	Obesidad	Acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud (<i>Obesidad</i> , s. f.), registrado en la historia clínica.	SI = 1 NO = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica
			Hipertensión arterial	PA \geq 140/90 mmHg (<i>Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial</i> , s. f.), registrado en la historia clínica.	SI = 1 NO = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica
			Diabetes mellitus	Enfermedad metabólica crónica en la que el páncreas no produce insulina suficiente (<i>Diabetes - OPS/OMS / Organización Panamericana de la Salud</i> , s. f.), registrado en la historia clínica.	SI = 1 NO = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica
		Oximetría	Saturación de oxígeno capilar	Valor de saturación de oxígeno al ingreso del hospital registrado en la historia clínica.	%	Cuantitativa Discreta
		Estado de vacunación	N° dosis	N° dosis que haya recibido la persona antes del ingreso a hospitalización, independiente del tipo de vacuna, registrado en la base de datos de vacunación.	1 dosis = 1 0 dosis = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica
		Marcadores inflamatorios e infecciosos	Proteína C reactiva	Reactante de fase aguda que se produce en hepatocitos. Es inespecífico y se encuentra relacionado con la gravedad de Covid-19 (Amezcu-Guerra, s. f.). Dato registrado en la historia clínica.	mg / dl	Cuantitativa Continua

Biomarcador	Sustancias que pueden medirse en distintas muestras biológicas y que determinan patologías o no.		Lactato deshidrogenasa	Biomarcador relacionado con la gravedad y progresión de la enfermedad Covid-19 (Ibáñez, s. f.). Dato registrado en la historia clínica.	U /L	Cuantitativa Discreta
		Daño renal	Urea	Biomarcador de resultado fatal por Covid-19 (Malik et al., 2020). Dato registrado en la historia clínica.	mg / dl	Cuantitativa Discreta
			Creatinina	Biomarcador asociado a riesgo fatal de Covid-19 (Malik et al., 2020). Dato registrado en la historia clínica.	mg / dl	Cuantitativa Continua
		Daño hematológico	Recuento de Linfocitos	Tipo de leucocito encargado de la defensa inmunitaria (Yovera, s. f.). Valor registrado en la historia clínica.	$\times 10^3/uL$	Cuantitativa Continua
			Recuento de plaquetas	Células encargadas de la coagulación en la sangre cuando hay daño tisular (Yovera, s. f.). Valor registrado en la historia clínica.	$\times 10^3/uL$	Cuantitativa Discreta
Mortalidad hospitalaria	Indicador de calidad de la atención brindada.	Resultado	Mortalidad	Desenlace del paciente que ingresó a hospitalización registrado en la historia clínica.	Fallecido = 1 Superviviente = 0	Cualitativa Nominal Dicotómica

ANEXO 4: Constancia de Aprobación por el Comité de Ética



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA FACULTAD DE CIENCIAS ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA

CONSTANCIA DE APROBACION POR EL COMITÉ DE ÉTICA

Constancia Nro. 07- 2022

El presente Proyecto de Investigación: “**PARAMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN EL HOSPITAL III- ESSALUD CHIMBOTE, 2021**”, versión 02, cuyo investigador es la alumna María Carolina Rospigliosi Gamboa, ha sido **APROBADO** por el Comité de Ética de la Escuela Profesional de Medicina Humana de la Facultad de Ciencias, a fin de que sea ejecutado; pues considera el cumplimiento de los estándares de la Universidad Nacional del Santa, los lineamientos éticos y científicos, el balance riesgo beneficio, la calificación del equipo investigador, la confidencialidad de los datos, entre otros.

La aprobación incluyó los documentos finales descritos a continuación:

1. Protocolo de investigación versión 03, de fecha 8 de julio del 2022.

Cualquier enmienda, desviación o eventualidad deberá ser reportada de acuerdo a los plazos y normas establecidas. La aprobación tiene vigencia desde la emisión del presente documento hasta el 12 de julio del 2023.

Si aplica, los trámites para renovación deben iniciarse por lo menos 30 días previos a su vencimiento.

Nuevo Chimbote 12 de julio del 2022.

Mg. Guillermo Arana Morales
Presidente del Comité de Ética
en Investigación

ANEXO 5: Solicitud de Autorización para Trabajo de Investigación



UNIVERSIDAD NACIONAL DEL SANTA
FACULTAD DE CIENCIAS
ESCUELA PROFESIONAL DE MEDICINA HUMANA
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

Nuevo Chimbote, 26 de agosto de 2022

OFICIO N° 400-2022-UNS-FC-EPMH/D

Señor
Dr. Juan Manuel Aguilar Velarde
Gerente de la Red Asistencial Ancash
Presente. -

CARGO



ASUNTO: SOLICITÓ AUTORIZACIÓN PARA ACCESO DE ALUMNO A REVISION HISTORIAS CLÍNICAS PARA FINES DE INVESTIGACION.

Es grato dirigirme a Usted, para expresarle mi cordial saludo, y al mismo tiempo solicito el permiso para el acceso a revisión historias clínicas para la tesista de la Escuela de Medicina Humana de la Universidad Nacional del Santa, quien van a desarrollar la tesis denominada: "“PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN EL HOSPITAL III ESSALUD CHIMBOTE, 2021PERU”, cuyo autor es:

- **MARIA CAROLINA ROSPIGLIOSI GAMBOA** con Cód. N° 0201424034 y DNI N° 71746810

Motivo por el cual, pido a Usted les brinde las facilidades necesarias para el desarrollo y ejecución del trabajo de investigación para la obtención de su grado de título profesional, quien cuenta con la asesoría del Dr. Hugo Aurelio Alpaca Salvador.

Con la seguridad de su apoyo y comprensión, le reitero mi consideración y estima personal.

Atentamente


MC. Mg. Jorge Luis Solar Rossel
Director de la EPMH

NIT 6593 2022 7059

ANEXO 6: Autorización para ejecución de Trabajo de Investigación



PERÚ Ministerio de Trabajo y Promoción del Empleo Seguro Social de Salud EsSalud



"Decenio de la igualdad de oportunidades para mujeres y hombres"
"Año del Fortalecimiento de la Soberanía Nacional"

CARTA N° **323** -GRAAN-ESSALUD-2022

Chimbote, 20 de Setiembre del 2022

Señora.

ROSPIGLIOSI GAMBOA, MARÍA CAROLINA
Presente. -

ASUNTO: AUTORIZACIÓN PARA EJECUCIÓN DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

De mi mayor consideración:



Es grato dirigirme a ustedes para saludarlos cordialmente, y a la vez en respuesta a su solicitud **AUTORIZAR** el desarrollo del Proyecto de Investigación titulado: **"PARÁMETROS CLÍNICOS Y BIOMARCADORES PREDICTORES DE MORTALIDAD POR COVID-19 EN EL HOSPITAL III-ESSALUD CHIMBOTE, 2021"**, a su vez, recalcar que la información recabada para dicho estudio es eminentemente con fines académicos, los mismos que serán de absoluta confidencialidad para el grupo en estudio; a su vez, los resultados deberán ser presentados a la institución al finalizar la investigación, para los fines que se estime pertinente.

Por lo antes expuesto, se le otorga todas las facilidades del caso, con la finalidad que pueda desarrollar sin contratiempos la respectiva investigación, salvaguardando siempre la integridad y seguridad de nuestros usuarios y respetando las normas institucionales.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,


Dr. Juan Manuel Aguilar Velarde
GERENTE
RED ASISTENCIAL ANCASH
EsSalud

JMAV/ra
CC. Archivo.

Area	Año	Completo
NIT	6543	2022 7059



ANEXO 7: Resumen de los datos en conjunto

RcmdrMsg: [10] NOTA: El conjunto de datos COVIDFIN tiene 223 filas y 14 columnas.

Rcmdr> summary(COVIDFIN)

SEXO	EDAD	OBES	HTA	DM	STO2
HOMBRE: 92	Min. :22.00	NO:205	NO:146	NO:176	Min. :0.1600
MUJER :131	1st Qu.:53.00	SI: 18	SI: 77	SI: 47	1st Qu.:0.8500
	Median :67.00				Median :0.9000
	Mean :64.01				Mean :0.8619
	3rd Qu.:76.00				3rd Qu.:0.9200
	Max. :93.00				Max. :0.9700
PCR	LDH	UREA	CREAT		
Min. : 0.93	Min. : 191.0	Min. : 10.00	Min. : 0.270		
1st Qu.: 8.81	1st Qu.: 500.0	1st Qu.: 26.00	1st Qu.: 0.590		
Median :17.14	Median : 663.0	Median : 34.00	Median : 0.760		
Mean :19.43	Mean : 726.8	Mean : 41.77	Mean : 0.974		
3rd Qu.:27.58	3rd Qu.: 860.5	3rd Qu.: 47.50	3rd Qu.: 0.920		
Max. :49.65	Max. :2137.0	Max. :232.00	Max. :13.430		
REC.LINF	REC.PLAQ	MORTAL.HOSPIT	EST.VACUNACIÓN		
Min. : 0.20	Min. : 60.0	NO: 86	0 DOSIS:218		
1st Qu.: 0.60	1st Qu.:174.0	SI:137	1 DOSIS: 5		
Median : 0.81	Median :231.0				
Mean : 1.79	Mean :246.7				
3rd Qu.: 1.13	3rd Qu.:300.5				
Max. :181.26	Max. :703.0				

Programa R studio, paquete R commander versión 2.8-0

ANEXO 8: Prueba Chi cuadrado para las variables cualitativas

Arreglar los totales y los porcentajes

Cuadro 1: Análisis bivariado de los Parámetros clínicos en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote				
Variable / Desenlace	Mortalidad		Análisis bivariado	
	No (n=86)	Sí (n=137)	Chi cuadrado	p valor
	N (%)			
Sexo				
▪ Mujer	50 (58.1%)	81 (59.1%)	0.021132	0.8844
▪ Hombre	36 (41.9%)	56 (40.9%)		
Hipertensión				
▪ NO	66 (76.7%)	80 (58.4%)	7.8696	0.005027
▪ SI	20 (23.3%)	57 (41.6%)		
Obesidad				
▪ NO	79 (91.9%)	126 (92%)	0.00086685	0.9765
▪ SI	7 (8.1%)	11 (8%)		
Diabetes				
▪ NO	73 (84.9%)	103 (75.2%)	2.9893	0.08382
▪ SI	13 (15.1%)	34 (24.8%)		
Estado de vacunación				
▪ 0 dosis	84 (97.7%)	134 (97.8%)	0.0044453	1 *
▪ 1 dosis	2 (2.3%)	3 (2.2%)		

* valor de p con Prueba Fisher

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021

ANEXO 9: Test de Normalidad – Kolmogórov Smirnov

Cuadro 2: Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote			
Variable / Desenlace	Supervivientes	Fallecidos	Distribución
	Kolmogórov-Smirnov (p valor)		
Creatinina	< 2.2e-16	< 2.2e-16	No paramétrica
Edad	0.25	0.002715	No paramétrica
LDH	0.2353	0.0002033	No paramétrica
PCR	0.000002247	0.003268	No paramétrica
Rec Linfocitos	0.0002564	< 2.2e-16	No paramétrica
Rec Plaquetas	0.07398	0.03247	No paramétrica
StO2	0.0000001144	< 2.2e-16	No paramétrica
Urea	0.00000002344	4.889e-12	No paramétrica

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021

StO2: saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa

ANEXO 10: Prueba de Wilcoxon para las variables cuantitativas

Cuadro 3: Análisis bivariado de los Biomarcadores en los pacientes con Covid-19 del Hospital III- EsSalud, Chimbote				
Variable/ desenlace	Supervivientes	Fallecidos	Análisis bivariado	
			Prueba Wilcoxon	p valor
Creatinina	0.72	0.79	4908.5	0.03623*
Edad	54	72	2936	2.935e-10*
LDH	567.5	736	3817.5	0.000009852*
PCR	12.03	20.31	4432.5	0.001877*
Rec Linfocitos	0.935	0.740	7609	0.0002497*
Rec Plaquetas	246.5	222.0	6458.5	0.2266
StO2	0.91	0.87	8022.5	0.000005299*
Urea	29	38	4034.5	0.00007531*

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021
 StO2: saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa

**ANEXO 11: Lista de las variables predictoras que se incluyen al Modelo
Introducir**

Cuadro 4: Variables independientes predictoras de mortalidad por Covid-19		
k	Variables independientes	p valor (p<0.25)
1	Hipertensión	0.005027
2	Diabetes	0.08382
3	Creatinina	0.03623
4	Edad	2.935e-10
5	LDH	0.000009852
6	PCR	0.001877
7	Rec Linfocitos	0.0002497
8	Rec Plaquetas	0.2266
9	StO2	0.000005299
10	Urea	0.00007531

FUENTE: Historias clínicas de pacientes con covid-19 confirmado en el Hospital III – EsSalud Chimbote, periodo febrero – mayo 2021
StO2: saturación de oxígeno, PCR: proteína C reactiva, LDH: lactato deshidrogenasa

ANEXO 12: Modelo introducir y Odds ratios

```
Rcmdr> summary(GLM.2)

Call:
glm(formula = MORTAL.HOSPIT ~ HTA + DM + CREAT + EDAD + LDH +
     PCR + REC.LINF + REC.PLAQ + STO2 + UREA, family = binomial(logit),
     data = COVIDFIN)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-3.1935  -0.6435   0.2360   0.6729   2.0783

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -2.5431346  2.5790150  -0.986  0.32409
HTA[T.SI]    0.3462724  0.4177860   0.829  0.40720
DM[T.SI]     0.8066419  0.4671922   1.727  0.08424 .
CREAT       -0.7943373  0.4070905  -1.951  0.05103 .
EDAD         0.0645279  0.0146799   4.396 0.000011 ***
LDH          0.0029920  0.0007736   3.868 0.00011 ***
PCR          0.0425461  0.0162797   2.613 0.00896 **
REC.LINF     0.0050229  0.0438802   0.114 0.90887
REC.PLAQ    -0.0033814  0.0017427  -1.940 0.05234 .
STO2        -4.6108989  2.3638536  -1.951 0.05111 .
UREA         0.0371971  0.0163393   2.277 0.02281 *

Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 297.38  on 222  degrees of freedom
Residual deviance: 192.48  on 212  degrees of freedom
AIC: 214.48

Number of Fisher Scoring iterations: 6

Rcmdr> exp(coef(GLM.2)) # Exponentiated coefficients ("odds ratios")
(Intercept)  HTA[T.SI]  DM[T.SI]  CREAT  EDAD  LDH  PCR
0.078619573  1.413787748  2.240372040  0.451880597  1.066655363  1.002996481  1.043464124
REC.LINF  REC.PLAQ  STO2  UREA
1.005035499  0.996624272  0.009942877  1.037897536
```

ANEXO 13: Modelo de regresión paso a paso en 4 direcciones

```
Rcmdr> stepwise(MODELOCOVID, direction='backward/forward', criterion='BIC')  
Direction: backward/forward  
Criterion: BIC  
  
Rcmdr> stepwise(MODELOCOVID, direction='forward/backward', criterion='BIC')  
Direction: forward/backward  
Criterion: BIC  
  
Rcmdr> stepwise(MODELOCOVID, direction='backward', criterion='BIC')  
Direction: backward  
Criterion: BIC  
  
Rcmdr> stepwise(MODELOCOVID, direction='forward', criterion='BIC')  
Direction: forward  
Criterion: BIC  
  
Call: glm(formula = MORTAL.HOSPIT ~ EDAD + LDH + STO2, family = binomial(logit),  
data = COVIDFIN)  
  
Coefficients:  
(Intercept)      EDAD          LDH          STO2  
-1.171343      0.077023      0.002998     -6.023558  
  
Degrees of Freedom: 222 Total (i.e. Null); 219 Residual  
Null Deviance: 297.4  
Residual Deviance: 212.2      AIC: 220.2
```

ANEXO 14: Correlación de Spearman

```
Rcmdr> rcorr.adjust(COVIDFIN[,c("EDAD","LDH","STO2")],  
Rcmdr+   type="spearman", use="complete")
```

Spearman correlations:

	EDAD	LDH	STO2
EDAD	1.0000	0.0164	-0.2901
LDH	0.0164	1.0000	-0.2178
STO2	-0.2901	-0.2178	1.0000

Number of observations: 223

Pairwise two-sided p-values:

	EDAD	LDH	STO2
EDAD		0.8076	<.0001
LDH	0.8076		0.0011
STO2	<.0001	0.0011	

Adjusted p-values (Holm's method)

	EDAD	LDH	STO2
EDAD		0.8076	<.0001
LDH	0.8076		0.0021
STO2	<.0001	0.0021	

ANEXO 15: Prueba de Bondad de Hosmer - Lemeshow

Hosmer and Lemeshow goodness of fit (GOF) test

```
data: .matrix[, 1], .matrix[, 2]
X-squared = 8.5282, df = 8, p-value = 0.3836

> .threshold <- 0.4
> .predictedBinary <- cut(fitted(MODELOCOVID), breaks=c(-Inf, .threshold, Inf),
+                          labels=c('low', 'high'))
> .tableClassif <- table(.outcome, .predictedBinary) # Classification table:
> .tableClassif
      .predictedBinary
.outcome low high
      0  48  38
      1  11 126
> .percentageCorrect <- round(sum(diag(.tableClassif)) * 100 /
+                               sum(.tableClassif), 2) # Overall percentage correct:
> .percentageCorrect
[1] 78.03
```