



UNIVERSIDAD PERUANA  
**CAYETANO HEREDIA**

“FACTORES DE RIESGO Y  
PRONÓSTICO DE PACIENTES CON  
NEUMONÍA COVID-19  
HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL  
NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DE  
ENERO A FEBRERO DEL 2021”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN PARA  
OPTAR EL GRADO DE MAESTRA EN  
EPIDEMIOLOGÍA CLÍNICA

GUILIANA MAS UBILLUS

LIMA – PERÚ

2023



**ASESOR**

Mg. Cesar Loza Munarriz

**JURADO DE TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

DR. Jaime Zegarra Pierola

PRESIDENTE

Dr. Jose Luis Rojas Vilca

VOCAL

DRA. Lupe Ysabel Vidal Valenzuela

SECRETARIO (A)

### **Dedicatoria**

A la fortaleza de mi vida, mi amada madre Josefina

### **Agradecimientos**

Al mejor amigo y compañero de vida, mi amado esposo Rommel

### **Fuentes de financiamiento**

Tesis autofinanciada

# FACTORES DE RIESGO Y PRONÓSTICO DE PACIENTES CON NEUMONÍA COVID-19 HOSPITALIZADOS EN EL HOSPITAL NACIONAL ARZOBISPO LOAYZA DE ENERO A FEBRERO DEL 2021

## INFORME DE ORIGINALIDAD



## FUENTES PRIMARIAS

<b>1</b>	<b>Submitted to Universidad Peruana Cayetano Heredia</b> Trabajo del estudiante	<b>3%</b>
<b>2</b>	<b>hdl.handle.net</b> Fuente de Internet	<b>2%</b>
<b>3</b>	<b>cybertesis.unmsm.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>4</b>	<b>biblioteca.medicina.usac.edu.gt</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>5</b>	<b>docs.bvsalud.org</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>6</b>	<b>repositorio.unp.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>
<b>7</b>	<b>redi.unjbg.edu.pe</b> Fuente de Internet	<b>1%</b>

[repositorio.upt.edu.pe](http://repositorio.upt.edu.pe)

## **TABLA DE CONTENIDOS**

<b>Contenido</b>	<b>Páginas</b>
Resumen	
Abstract	
1.- Introducción	1
2.- Marco teórico	3
3.- Materiales y métodos	8
4.- Resultados	12
5.- Discusión	14
6.-Conclusiones	19
7.- Recomendaciones	20
8.- Referencias bibliográficas	21
9.- Anexos	

## RESUMEN

**Introducción:** La segunda ola de la pandemia por COVID-19 en el Perú generó la mayor mortalidad a nivel nacional y global, sin embargo, existe información limitada respecto a los factores asociados a mortalidad en pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 durante este periodo de tiempo. **Objetivos:** Identificar los factores de riesgo para la mortalidad y los factores pronósticos de sobrevida de los pacientes con neumonía COVID-19 durante la segunda ola en un hospital de tercer nivel en el Perú. **Materiales y métodos:** El tipo de estudio serie de casos de tipo analítico exploratorio. Se incluyeron 683 pacientes adultos mayores de 18 años con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2 sospechoso o confirmado que ingresaron a hospitalización entre el 1 de enero al 28 de febrero del 2021. De los cuales 429 (62.81%) fueron varones y 254 (37.19%) mujeres, la mediana de duración de síntomas antes del ingreso fue 7 [6-10] días. El síntoma más frecuente fue disnea 584 (85.88%). La mortalidad intrahospitalaria fue del 63.54% (434 pacientes). En el análisis bivariado se encontró una asociación entre la mortalidad y marcadores de inflamación (leucocitos, linfocitos, dímero-D, proteína C reactiva, deshidrogenasa láctica y ferritina) con  $p < 0.05$ . La tasa de mortalidad ajustada a paciente día en riesgo fue de 6.68 fallecidos por 100 días de hospitalización en riesgo y la mediana de sobrevida de los pacientes fallecidos fue de 6 [2 – 10] días. En el análisis multivariado solo la edad  $>$  de 60 años [OR: 2.98 (2.13 – 4.17);  $p = 0.000$ ] y la mayor duración de los síntomas antes del ingreso [OR: 1.04 (1.00 – 1.08);  $p = 0.044$ ] se relacionaron con la mortalidad. El SafiO2 (SatO2/FiO2)  $\leq 300$  [HR: 0.62 (IC 95%: 0.50 – 0.75)  $p=0.000$ ], los valores de la PCR  $> 10$  mg/dl [HR: 1.56 (IC95%: 1.25 -1.94)], lo niveles de DHL  $>446$  [HR:



2.65 (2.13 – 3.30) p= 0.000], constituyeron los factores pronósticos independientes relacionados con la sobrevida de los pacientes. **Conclusión:** Los pacientes con neumonía covid-19 hospitalizados durante la segunda ola fueron predominantemente varones. La mortalidad intrahospitalaria fue alta de 63.54%. Los factores de riesgo relacionados con la mortalidad fueron edad mayor de 60 años y mayor duración de los síntomas. El SafiO2 (SatO2/FiO2), PCR y el DHL fueron los marcadores inflamatorios más importantes relacionados con la sobrevida de los pacientes.

**Palabras claves (DeCS/Bireme):** SARS-CoV-2, Neumonía, Mortalidad, sobrevida

## **ABSTRACT**

**Introduction:** The second wave of the Covid-9 pandemic in Peru generated the highest mortality at the national and global level, however, there is limited information regarding the factors associate with mortality in patientes hospitalized for Covid-19 pneumonia during this period of time. **Objective:** To identify factors and prognostic factors for mortality and survival of patientes hospitalized for Covid-19 pneumonia during the second wave in a tertiary hospital in Peru.

**Materials and methods:** The type of study is a case series of analytical, exploratory type. Adult patients over 18 years of age with a diagnosis of suspected or confirmed SARS-CoV-2 pneumonia who were admitted to hospital between January 1 and February 28, 2021 were included. 683 patients were included, of which 429 (62.81%) They were men and 254 (37.19%) women, the median duration of symptoms before admission was 7 [6-10] days. The most frequent symptom was dyspnea 584 (85.88%). In-hospital mortality was 63.54% (434 patients). In the bivariate analysis, an association was found between mortality and inflammation markers (leykocytes, lymphocytes, D-dimer, C-reactive protein, lactic dehydrogenase, and ferritin) with  $p < 0.005$ . The mortality rate adjusted to patient-day at risk was 6.68 deaths per 100 days of hospitalization at risk and the median survival of deceased patients was 6 [2 – 10] días. In the multivariate analysis only age  $>60$  years [OR: 2.98 (2.13 – 4.17);  $p = 0.000$ ] and the longest duration of symptoms before admission [OR: 1.04 (1.00 – 1.08);  $p = 0.044$ ] were related to mortality. SafiO<sub>2</sub> (SafO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>)  $\leq 300$  [HR: 0.62 (IC 95%: 0.50 – 0.75)  $p=0.000$ ], CRP values  $> 10$  mg/dl [HR: 1.56 (IC95%: 1.25 -1.94)], DHL levels  $>446$  [HR: 2.65 (2.13 – 3.30)  $p= 0.000$ ] constituted the independent prognostic factors related

to the survival of patients. Conclusion: Patients with Covid-19 pneumonia hospitalized in the emergency service during the second wave were predominantly male. In-hospital mortality was were predominantly male. In-hospital mortality was high at 63.54%. The factors related to mortality were age greater than 60 years and longer duration of symptoms. The SafiO2 (SatO2/FiO2), CRP and DHL were the most important inflammatory markers related to patient survival.

**Key Words:** SARS-CoV-2, Pneumonia, Mortality

## **1.- INTRODUCCIÓN**

El primer brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) fue identificado hacia finales del 2019 en Wuhan (China), el cual emergió a partir de un reservorio animal. La enfermedad se diseminó rápidamente a nivel global por transmisión persona a persona, fue declarada ~~como~~ pandemia por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo del 2020 (1). Desde fecha, la COVID-19 ha generado altas tasas de mortalidad y morbilidad, conduciendo al colapso de los sistemas sanitarios particularmente en países en vías de desarrollo. Para finales del año 2021, se registraron alrededor de 280 millones de casos de COVID-19 y más de 5 millones de muertes a nivel mundial (2). A lo largo de la pandemia, las tasas de hospitalización, infección y muerte variaron significativamente entre países, lo cual conllevó al desarrollo de estudios que exploren los factores asociados a sobrevivencia y mortalidad.

El Perú reportó el primer caso de enfermedad por coronavirus (COVID-19) el 06 de marzo del 2020, luego de lo cual se posicionó como uno de los países más afectados por la pandemia a nivel mundial (1). Desde el inicio de la pandemia hasta finales del año 2022, el Perú ha presentado cinco olas de COVID-19 con diferentes tasas de mortalidad y perfiles epidemiológicos. La mayor tasa de mortalidad a nivel mundial se presentó en el Perú durante la primera y segunda ola, ocurridas entre el año 2020 y 2021, a pesar de la implementación temprana de medidas restrictivas preventivas masivas como la cuarentena, uso obligatorio de mascarillas y distanciamiento social, a lo cual también contribuyeron la fragmentación del sistema de salud peruano, altas tasas de informalidad laboral, deficiencias en el

primer nivel de atención de salud, limitados recursos hospitalarios y la inestabilidad política del momento. (4, 5)

La segunda ola de la pandemia por COVID-19, ocurrida entre enero y junio del 2021, generó la mayor mortalidad a nivel nacional e internacional (1, 4, 6), con un número acumulado de muertes alrededor de 300,000 y una tasa de mortalidad de 885.6 fallecidos por 100,000 habitantes (95% CI: 639.2–1234.9) (7). Esto contrasta con datos de países desarrollados, en los que la mortalidad durante la segunda ola fue menor que en la primera (8). Asimismo, hacia el final de la segunda ola, la prevalencia de COVID-19 en el Perú alcanzó el 71.8%, lo cual representó el triple de la prevalencia reportada durante la primera ola (9). Por lo cual, el devastador impacto de la segunda ola se ha atribuido a la rápida diseminación de variantes virales de alta transmisibilidad y a un sistema sanitario totalmente precario (4, 6). En este contexto, la segunda ola presentó características clínicas y epidemiológicas diferentes a otras olas que han sido parcialmente documentadas en nuestro país debido a la deficiente integración de sistemas de información sanitaria.

## **2.- MARCO TEÓRICO**

La COVID-19 es una enfermedad infectocontagiosa que es causada por la variedad de coronavirus de Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2). La COVID-19 genera mayormente compromiso respiratorio asintomático o leve, principalmente en estadios tempranos de la enfermedad. Sin embargo, en una proporción de pacientes se desarrolla una forma severa de enfermedad, generando disfunción multiorgánica y conllevando a altas tasas de mortalidad. Los mecanismos por los cuales el SARS-CoV-2 produce enfermedad severa son procesos inflamatorios, los cuales incluyen el síndrome de dificultad respiratorio, tormenta de citoquinas y sobreactivación de la respuesta inflamatoria del huésped (3). A nivel poblacional, se ha evidenciado que las tasas de mortalidad por COVID-19 varían de acuerdo con factores clínicos y sociodemográficos individuales que interactúan con los mencionados procesos inflamatorios, pero también se relacionan con el nivel de preparación de los sistemas de salud pública de cada país, nivel socioeconómico, cobertura de vacunación, y carga de comorbilidades preexistentes (9, 12). A lo largo de la pandemia, se documentaron múltiples variantes del SARS-CoV-2, con diferentes niveles de transmisibilidad, virulencia, presentación clínica y letalidad, que también influyeron en las tasas de mortalidad. La OMS clasificó las variantes virales como “variantes preocupantes” (VOC) y “variantes de interés” (VOI) con el objetivo de guiar el monitoreo y la investigación a nivel global. (13)

En el contexto intrahospitalario, los factores de riesgo de mortalidad por COVID-19 son diversos. Respecto a los factores sociodemográficos, la edad avanzada ha

demostrado ser un factor ampliamente reportado en la literatura como de alto riesgo para severidad y mortalidad. Dicha asociación se ha atribuido a que los adultos mayores suelen presentar multimorbilidades, respuesta inmune débil frente a enfermedades infecciosas y altos niveles de citoquinas proinflamatorias relacionados al proceso de envejecimiento (3, 12, 14). Además, otro factor sociodemográfico asociado a alta mortalidad es el género masculino, lo cual se ha relacionado con la tendencia de la población masculina a presentar mayor frecuencia de comorbilidades y a mecanismos hormonales; sin embargo, esta asociación puede variar en cada región debido a las diferencias en los patrones de estilos de vida y nivel socioeconómico. En cuanto a los factores clínicos, se ha reportado que la obesidad y presencia de comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión arterial, enfermedad renal crónica, malignidad, y enfermedad pulmonar obstructiva crónica, conllevan a alto riesgo de severidad y mortalidad por COVID-19 (12, 14). La presencia de comorbilidades cardiometabólicas ha sido extensamente relacionada a eventos adversos por COVID-19 y mortalidad, según múltiples estudios. El fundamento teórico de dicha asociación está relacionado con la capacidad del SARS-CoV-2 de inducir inflamación endotelial a nivel de múltiples órganos (3). Por otro lado, entre los factores laboratoriales asociados a mortalidad se encuentran el alto índice neutrófilo/linfocito, elevación de deshidrogenasa láctica, dímero D y proteína C reactiva, y prolongación del tiempo de protrombina (15, 17). La asociación de estos parámetros laboratoriales con la mortalidad se relaciona con los mecanismos de sobreactivación de la respuesta inflamatoria inducida por la COVID-19. (12, 14).

En el Perú, un estudio realizado entre mayo y agosto del 2020 en un hospital de tercer nivel demostró que la edad avanzada (RR: 2.01, 95% CI: 1.59–2.52) y alto requerimiento oxigenatorio al ingreso hospitalario (RR: 2.77, 95% CI: 2.13–3.62) se asocian a mayor riesgo mortalidad intrahospitalaria en pacientes con neumonía por COVID-19 (5). Asimismo, otro estudio realizado en entre marzo y junio del 2020 en el Perú demostró que el nivel de saturación de oxígeno por debajo de 90% es un fuerte predictor de mortalidad intrahospitalaria, sugiriendo que la identificación temprana de hipoxemia es una estrategia por priorizar en entornos de recursos limitados (16). Otros estudios multicéntricos han demostrado además que los índices altos de neutrófilo/linfocito y plaqueta/linfocito se asocian a mayor mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 (9,16). Cabe mencionar que Lima representa un tercio de la población nacional y reportó alrededor del 50% de casos y muertes por COVID-19 durante la primera ola a nivel nacional (9).

## **2.1.- Planteamiento del problema**

La mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 en el Perú ha sido parcialmente documentada a lo largo de la pandemia, habiendo estudios que han reportado una tasa de mortalidad en pacientes hospitalizados más del 50% en hospitales públicos de tercer nivel de Lima, la capital del Perú, durante la primera ola de la pandemia (5, 16). Asimismo, la evidencia local respecto a los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria por COVID-19 ha sido principalmente documentada durante la primera ola, mientras que los datos disponibles respecto a la segunda ola en nuestro país todavía son escasos. Durante la segunda ola de la pandemia, se observó que el desarrollo y diseminación de variantes virales de alta



transmisibilidad tuvieron un impacto significativo en la mortalidad persistentemente alta por COVID-19 a nivel mundial (18). En el Perú, se reportó que la segunda ola estuvo asociada a la emergencia de la variante británica B.1.1.7 (Alfa) y la brasilera P.1 (Gamma), de acuerdo con el secuenciamiento genómico realizado en aquel momento por el Instituto Nacional de Salud (19). Estudios internacionales han reportado que la variante Gamma se asocia a mayor infectividad y riesgo de resultados clínicos adversos (11). Además, en el Perú, se reportó que los casos positivos de COVID-19 fueron mayormente adultos entre 30 a 59 años, seguidos de adultos mayores, con un ligero aumento de casos en la población infantil, todo en comparación con la primera ola (20). Por lo tanto, la segunda ola presentó características clínicas y epidemiológicas particulares en comparación con otros períodos de la pandemia. El presente estudio tuvo como objetivo determinar los factores de riesgo para la mortalidad y los factores pronósticos para la sobrevida en los pacientes con neumonía por COVID-19 hospitalizados durante la segunda ola entre enero y febrero del 2021 en un hospital nivel III en Lima Perú.

## **2.2.- Justificación del estudio**

Dada la alta tasa de mortalidad durante la segunda ola y la circulación de nuevas variantes virales en dicho período de la pandemia, es de esperarse que los factores de riesgo sociodemográficos, clínicos y laboratoriales de mortalidad por COVID-19 pudieran diferir de la primera ola, constituyendo datos valiosos para la mejora de intervenciones en salud pública. La identificación de estos factores es importante para fortalecer la respuesta de nuestro sistema sanitario ante futuras pandemias,

reforzar el aprendizaje de lecciones aprendidas y priorizar grupos de alto riesgo mediante protocolos de triaje y manejo hospitalario.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son los factores de riesgo para la mortalidad y cuáles son los factores pronósticos para la sobrevida en pacientes con neumonía COVID-19 durante la segunda ola en un hospital nivel III Lima Perú?

### 2.3- Objetivos

Objetivo Primario

1.-Determinar los factores de riesgo para la mortalidad y los factores pronósticos para la sobrevida de los pacientes con neumonía por COVID-19 hospitalizados durante la segunda ola en un hospital nivel III en Lima Perú.

Objetivos secundarios

1.-Describir las características clínicas y de demográficas de los pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 durante la segunda ola en un hospital nivel III en Lima Perú.

2.-Describir los marcadores de inflamación de los pacientes hospitalizados por neumonía por COVID-19 durante la segunda ola en un hospital nivel III en Lima Perú.

### **3.- MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **3.1.- Diseño y escenario del estudio**

Se realizó un estudio de serie de casos de tipo analítico exploratorio en el Servicio de emergencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza (HNAL).

#### **3.2.- Selección de la Población**

Los datos se extrajeron de las historias clínicas de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión e ingresaron cada día por emergencia. Los criterios de selección fueron los siguientes

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes adultos mayores de 18 años que ingresaron al servicio de emergencia desde el 1 de enero al 28 de febrero del 2021.
- b. Caso sospechoso de neumonía causada por el COVID-19 (según el criterio médico de síntomas y signos, con hallazgos de laboratorio o radiológicos sugerentes y prueba rápida, prueba antigénica o RT-PCR negativos).
- c. Caso confirmado de neumonía causada por el COVID-19 (según el criterio médico de síntomas y signos, con hallazgos de laboratorio o radiológicos sugerentes y prueba de laboratorio positiva para COVID-19; sea una prueba rápida (PR) serológica (IgM y/o IgG) o una prueba molecular mediante análisis de reacción en cadena de la polimerasa con transcriptasa reversa (RT-PCR), o una prueba antigénica procesadas en el Instituto Nacional de Salud. Estos resultados pueden ser positivos antes del ingreso al hospital.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes con infección leve, definiéndose como; pacientes con síntomas de COVID-19 pero sin disnea o hallazgos sugestivos de neumonía y que tenían una saturación de más de 95% respirando al aire ambiental como lo establece la Guía Nacional Peruana de manejo del COVID-19.
- b. Pacientes sin síntomas o signos respiratorios que ingresaron por otras patologías (ejemplos: gastrointestinales, quirúrgicas, etc.).
- c. Pacientes sospechosos de neumonía COVID-19 que ingresaron en condición de fallecidos.
- d. Pacientes que firmaron retiro voluntario.

Ingresaron al estudio todos los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión en el periodo de estudio. El tipo de muestreo de tipo no probabilístico y por conveniencia.

### **3.3.- Recolección de datos**

La información recopilada de los pacientes que se obtuvo al ingreso incluyó: datos demográficos, síntomas y signos, duración de los síntomas antes del ingreso al hospital, comorbilidades asociadas, saturación de oxígeno y fracción de oxígeno al ingreso, perfil hematológico y marcadores de inflamación, resultados de pruebas COVID-19, tomografía de tórax. Todas las pruebas de laboratorio fueron procesadas en el laboratorio de emergencia del HNAL. Asimismo, se determinó la mortalidad intrahospitalaria y estancia hospitalaria de los pacientes.

### **3.4.- Análisis estadístico**

Las características clínicas y demográficas de la población de estudio se describen en tablas y gráficos. Las variables categóricas se presentan como proporciones y las variables continuas como Medías  $\pm$  DE si tuvieran distribución normal y como Medianas y Rango Intercuartil (RIQ) si las variables no tuvieran distribución normal. Durante este periodo se describió la tasa de incidencia de la mortalidad ajustada a paciente día en riesgo.

Se realizó un análisis de sobrevida construyendo la curvas y tablas de Kaplan Meier, teniendo como evento el fallecimiento del paciente durante la hospitalización.

Se realizó un análisis bivariado donde las variables categóricas fueron comparadas con la prueba de  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher, y las variables cuantitativas con la prueba de *T- Student* para datos independientes. Se aplicó la prueba de Shapiro-Wilk para evaluar normalidad. Para comparar variables continuas sin distribución normal se aplicó la prueba de Suma de Rangos de Wilcoxon. Las variables que mostraron un valor del  $p < 0.20$ , se seleccionaron para realizar un análisis multivariado para evaluar, si algunas variables clínicas, demográficas y laboratoriales de los pacientes se relacionan con la mortalidad y sobrevida de los pacientes infectados por el SARS Cov2. Para evaluar si las variables bioquímicas constituyen factores pronósticos; se realizó un análisis de sobrevida con la construcción de Curvas de Kaplan Meier y las tablas de sobrevida; para comparar más de dos curvas de sobrevida se aplicó el Test Log-Rank. Se aplicó un modelo multivariado con la regresión de Cox para evaluar los factores pronóstico-independientes relacionados con la sobrevida, se evaluó la asunción de riesgos proporcionales de las variables pronósticas seleccionadas; y el modelo fue ajustado con los residuos de Schoenfeld y Cox Snell. Para evaluar los factores de riesgo

relacionados con la mortalidad se aplicó una Regresión Logística Múltiple y se aplicó la prueba de bondad de ajuste con Hosmer Lemeshow para comparar los valores predichos por el modelo y los observados en la muestra, Se ha considerado como un p estadísticamente significativo un  $P < 0.05$ . Los datos serán analizados con el Software STATA vs 17.

### **3.5.- Ética del estudio**

Este trabajo de investigación contó con la aprobación del Comité de Ética y la Oficina de Docencia del Hospital Nacional Arzobispo Loayza y la aprobación del Comité de Ética de la Universidad Peruana Cayetano Heredia (UPCH) registrándose en el Sistema Descentralizado de Información y Seguimiento (SIDISI)-208581 previamente a su ejecución. Este estudio no implicó un riesgo en los seres humanos, ya que se registraron los datos de las Historias Clínicas utilizando un código que aseguró el anonimato en cada una de estas. En todo momento se protegió el anonimato de los casos y la base de datos fue guardada en un lugar seguro y manejada únicamente por el investigador.

## **4.- RESULTADOS**

### **4.1.- Características basales de los pacientes**

Desde el 1 de enero al 28 de febrero del 2021, 4455 pacientes con diagnóstico confirmado o sospechoso de infección de COVID-19 fueron atendidos en el servicio de emergencia del HNAL. De entre los pacientes, 2815 fueron excluidos debido a que no cumplieron con los criterios de inclusión. De los 1640 potencialmente elegibles, 957 fueron excluidos (por historias clínicas incompletas, retiros voluntarios, fugas, con otras patologías, llegaron fallecidos al hospital), por lo tanto 683 pacientes fueron finalmente incluidos en el estudio (Figura 1).

De los pacientes incluidos 459 (67.20%) fueron clasificados como casos confirmados y 224 (32.80%) como casos sospechosos, 294 (50.26%) de los pacientes tuvieron prueba antigénica positiva y 95 (16.24%) pacientes pruebas serológicas positivas y 80 (13.68%) tuvieron pruebas moleculares positivas. La edad promedio fue de 58 años [48-68], 429 (62.81%) fueron varones y 254 (37.19%) mujeres. El síntoma más frecuente fue disnea en 584 (85.88%), seguida de malestar general en 507 (74.67%) y tos en 453 (66.72%) pacientes. Dentro de las comorbilidades se describen: obesidad en 152 (22.25%) pacientes, hipertensión arterial en 141 (20.64%) y diabetes mellitus en 101 (14.79%). En 254 (37.24%) y 208 (30.50%) pacientes se reportó el uso de antibióticos y corticoides antes de ingreso hospitalario respectivamente. La mortalidad intrahospitalaria fue del 63.54% (434 pacientes) y la tasa de mortalidad ajustada a paciente día en riesgo fue de 6.68 fallecidos por 100 días de hospitalización en riesgo y la mediana de sobrevivida de los pacientes fallecidos fue de 6 [2–10] días. (Tabla 1)

#### **4.2.- Análisis Bivariado**

Con relación a las características clínicas y demográficas de la población de estudio, sola la edad  $\geq 60$  años ( $p=0.000$ ) y la presencia de hipertensión arterial ( $p=0.005$ ), se relacionó con la mortalidad. El sexo, diabetes mellitus, obesidad, enfermedad renal crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, etc. no se relacionaron con la mortalidad (Tabla 2) (Figura N° 1, Figura N° 2). Con relación a los factores pronósticos en el análisis bivariado el SafiO2 (SatO2/FiO2), leucocitos, linfocitos, glucosa, dímero-D, PCR, DHL, ferritina y albúmina se relacionaron con la mortalidad. (Tabla 3). Los resultados del análisis de Kaplan-Meier estratificados por mortalidad se presentan en las figuras (1-11). Pacientes con edad mayor de 60 años, SafiO2 menor de 300 al ingreso, leucocitos  $>10,000$ , linfocitos  $<1,000$ , dímero-D  $\geq 1$ , proteína C reactiva  $\geq 10$ , deshidrogenasa láctica  $\geq 446$  y ferritina  $> 1,000$  tuvieron una menor supervivencia (Log-rank test  $<0.005$ )

#### **4.3.- Análisis Multivariado**

Con la relación a las variables clínicas y demográficas solo la edad  $>$  de 60 años [OR: 2.98 (2.13 – 4.17);  $p = 0.000$ ], mayor duración de los síntomas antes del ingreso [OR: 1.04 (1.00 – 1.08);  $p = 0.044$ ] se relacionaron con la mortalidad (Tabla 4)

En el análisis multivariado con Regresión de Cox solo el SafiO2 (SatO2/FiO2)  $\leq 300$  [HR: 0.62 (IC 95%: 0.50 – 0.75)  $p=0.000$ ], los valores de la PCR  $> 10$  mg/dl [HR: 1.56 (IC95%: 1.25 -1.94)], lo niveles de DHL  $>446$  [HR: 2.65 (2.13 – 3.30)  $p= 0.000$ ], constituyeron los factores pronósticos relacionados con la sobrevida de los pacientes (Tabla 5)



## 5.- DISCUSIÓN

El presente estudio revela que la presencia de edad avanzada, mayor duración de los síntomas antes del ingreso y marcadores inflamatorios elevados (leucocitosis, linfopenia, y elevación del dímero D, LDH, ferritina y PCR) fueron factores asociados a mortalidad y la sobrevida en pacientes hospitalizados con neumonía por COVID-19 durante la segunda ola de la pandemia en el Perú. Si bien asociaciones similares han sido documentadas previamente en metaanálisis internacionales a lo largo de la pandemia, este estudio provee hallazgos novedosos a nivel local, dado que existe limitada evidencia enfocada en la segunda ola de la pandemia en el Perú y Latinoamérica.

En línea con estudios previos a nivel nacional e internacional (5, 14, 16, 21), la edad avanzada estuvo asociada a menor sobrevida en nuestro estudio. Sin embargo, nuestros resultados sugieren una edad promedio menor en relación con estudios ejecutados durante la primera ola. Así, un estudio realizado en este hospital durante la primera ola demostró una edad promedio de  $60.1 \pm 14.3$  años (5), mientras que en este estudio fue de 58 años [48-68]. Si bien la diferencia es relativamente ligera, el aparente aumento de personas jóvenes infectadas la segunda ola podría correlacionarse con la flexibilización de restricciones durante la fase de reactivación económica que atravesaba el país en el período de la segunda ola. Asimismo, la tardía introducción del esquema de vacunación, que inicialmente priorizó a adultos mayores, sumado a la circulación de variantes virales de mayor transmisibilidad, pudo haber exacerbado aún más el riesgo de la población joven a contraer la enfermedad. (20, 22). Similarmente, datos reportados durante la segunda ola de COVID-19 en Brasil sugirieron un aumento de la mortalidad en pacientes entre 20

a 59 años en comparación con la primera ola, aparentemente relacionado al desarrollo de variantes virales de mayor letalidad (23).

Además de la edad, la hipertensión arterial ha sido documentada ampliamente en la literatura internacional como una característica clínica asociada a mortalidad, en línea con nuestros hallazgos. Un metaanálisis internacional reciente reportó que la hipertensión genera un aumento del 42% en el riesgo relativo de mortalidad por COVID-19, en comparación con aquellos pacientes sin hipertensión (24). Sin embargo, en nuestro país, la evidencia al respecto todavía es inconsistente. Estudios realizados en hospitales públicos de Lima y Tacna durante la primera ola reportaron una frecuencia significativamente mayor de hipertensión en pacientes hospitalizados por COVID-19, sin embargo, la asociación se pierde al realizar el ajuste de variables confusoras (5, 25, 26). Además, un estudio ecológico que empleó datos a nivel nacional durante la primera y segunda ola no encontró ninguna asociación entre la hipertensión arterial y la incidencia de COVID-19, aunque cabe resaltar que este estudio no fue enfocado en pacientes hospitalizados (27). Hasta la fecha, este estudio es el primero en el país en documentar una asociación significativa de hipertensión con mortalidad por neumonía COVID-19 en una amplia muestra de pacientes hospitalizados. La diferencia de nuestros hallazgos con estudios previos puede deberse a diversos factores, incluyendo el tamaño muestral, el nivel de complejidad de los establecimientos de salud, las deficiencias estructurales en el primer nivel de atención de nuestro país para el registro y diagnóstico de enfermedades crónicas, y a la falta de integración de sistemas de información sanitaria entre establecimientos de salud.

El uso de corticoides y antibióticos prehospitalarios no fue un factor significativo asociado a mortalidad en nuestra población de estudio. Entre la primera y segunda ola, los lineamientos del Ministerio de Salud del Perú respecto a la medicación recomendada para la COVID-19 fueron controversiales y cambiantes, generando alta variabilidad en las prescripciones médicas y temor social que conllevó a alto riesgo de daños por automedicación (4, 28). Asimismo, el uso prehospitalario de medicamentos en nuestra población probablemente esté relacionado al colapso de los establecimientos de salud durante la segunda ola. En línea con nuestros hallazgos, un estudio realizado después de la segunda ola en Arequipa reportó que el uso de corticoides prehospitalarios estuvo independientemente asociado a mortalidad en pacientes hospitalizados por COVID-19 (aHR= 5.29 [95% CI: 1.63–17.2]) (29). En metaanálisis previos, se ha demostrado que el uso de corticoides en casos no severos de COVID-19 no genera beneficios en la sobrevida, tiempo de hospitalización ni reduce las tasas de ingreso a cuidados intensivos, sino más bien retrasa el aclaramiento del COVID-19 predisponiendo a efectos clínicos adversos. (30)

El grado de hipoxemia en nuestro estudio durante la admisión en la emergencia de los pacientes se calculó mediante el SafiO2 (SatO2/FiO2), un valor  $> 300$  presento aHR= 0.62 [95% CI: 0.50–0.75,  $p=0.000$ ]. La hipoxemia al momento de la admisión hospitalaria fue un predictor de mortalidad intrahospitalaria descrita en cohortes de China, USA y en estudios realizados también en Perú (5,16,31,32). El déficit de oxígeno y la falta de camas UCI, podrían explicar porque el Perú ocupó el primer puesto de mortalidad por 100,000 de habitantes durante meses.

Los casos severos de COVID-19 a nivel mundial se han visto asociados a la presencia de marcadores inflamatorios elevados, en congruencia con nuestros hallazgos. Nuestros resultados reflejan una menor sobrevida en aquellos pacientes con elevación de diversos marcadores inflamatorios incluyendo ferritina sérica, leucocitos, linfocitos, DHL y PCR, los cuales han sido descritos como predictores de requerimiento oxigenatorio por cánula nasal de alto flujo o ventilación mecánica invasiva en estudios internacionales (33). Esto se debe a que los marcadores inflamatorios mencionados median mecanismos de inflamación tisular pulmonar mediada por el huésped y desregulación de citoquinas proinflamatorias, los cuales constituyen procesos fundamentales en el desarrollo de enfermedad severa, síndrome de distrés respiratorio y disfunción orgánica (34). Estudios realizados en China y Reino Unido reportaron que durante la segunda ola de COVID-19 los marcadores inflamatorios fueron menores que en la primera, lo cual se ha atribuido al uso temprano de inmunosupresores, antivirales y anticoagulantes que fue recomendado según la evidencia científica publicada en dicho período a nivel global (35, 36). Sin embargo, nuestros hallazgos pueden ser explicados por el colapso del sistema sanitario sin precedentes ocurridos durante la segunda ola y la escasa disponibilidad de camas en unidades de cuidados intensivos, retrasando el acceso a atención médica oportuna. Se requieren estudios comparativos entre la primera y segunda ola en nuestro país para elucidar el rol de los marcadores inflamatorios en la mortalidad por COVID-19 a lo largo del tiempo.

El presente estudio cuenta con ciertas limitaciones. En primer lugar, es un estudio de tipo descriptivo y retrospectivo de unas series de casos; y por la naturaleza del

diseño de estudio no es posible establecer una direccionalidad de causalidad, pero nos permite describir que algunos factores de riesgo y factores pronósticos, se relacionan tanto con la mortalidad y la sobrevivencia, muy similar a los descritos en la literatura. Segundo, importante tomar en cuenta que el diagnóstico de comorbilidades como hipertensión y diabetes mellitus en el contexto de atención en emergencias puede ser pasado por alto debido a la falta de recursos en el primer nivel de atención y a la ausencia de sistemas de integración de información entre establecimientos de salud. Por ello, si bien la hipertensión arterial fue un factor asociado a mortalidad, puede haber otras asociaciones que no han podido ser reveladas en el presente estudio. Tercero, al estudio se ingresaron los casos sospechosos de covid 19 (pacientes que cumplieron los criterios clínicos, laboratoriales ò radiológicos), puesto que hubo una gran escasez en ese momento de insumos/reactivos y poco personal para atender la sobrecarga de pacientes atendidos de manera ambulatoria como hospitalaria.

Por otro lado, la principal fortaleza de este estudio es que es el primero en reportar los factores asociados a la mortalidad por COVID-19 en una amplia muestra de pacientes hospitalizados durante la segunda ola en el Perú. Los hallazgos revelados por este estudio permiten fortalecer el manejo local de la enfermedad e identificar grupos propensos a mortalidad en entornos hospitalarios. Sin embargo, se requiere continuar reportando datos de la segunda ola para construir un panorama clínico y epidemiológico más completo de este período, dado que conllevó a la más alta tasa de mortalidad a nivel nacional y mundial.

## 6.- CONCLUSIONES

1.- Los factores de riesgo para mortalidad ~~más importantes~~ encontrados fueron la edad mayor de 60 años y la duración de síntomas antes del ingreso en los pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 durante la segunda ola en un hospital del III nivel.

2. - Los valores del  $\text{SafO}_2$  ( $\text{SatO}_2/\text{FiO}_2$ )  $\leq 300$ , los valores del PCR  $> 10$  mg/dl y los niveles de DHL  $>446$  constituyeron los factores pronósticos relacionados con la sobrevida de los pacientes hospitalizados por neumonía COVID-19 durante la segunda ola en un hospital del III nivel.

3.- De las características clínicas y demográficas podemos concluir que el sexo masculino fue el predominante. Los síntomas por orden de frecuencia fueron la disnea, malestar general, tos y fiebre. Asimismo, de principales comorbilidades fueron hipertensión arterial, diabetes mellitus y obesidad.

4.- La mortalidad intrahospitalaria fue de 63.54%.

## **7. RECOMENDACIONES**

Dada la mortalidad de los pacientes hospitalizados por neumonía por Covid-19 muy elevada, y conocidos los factores de riesgo (Edad avanzada y duración de los síntomas), igualmente conocidos los marcadores inflamatorios como los valores del SafiO2, PCR y DHL como factores pronósticos relacionados con la sobrevida hospitalaria de los pacientes con Neumonía por Covid-19, se recomiendan; medidas de aislamiento específicos para la población adulta mayor para reducir el riesgo de transmisión de la enfermedad en su entorno comunitario. Los usos de marcadores inflamatorios en pacientes en estadios iniciales de la enfermedad podrían orientar la identificación de los pacientes potencialmente de alto riesgo de muerte para su asistencia precoz en los servicios de hospitalización y/o para ser admitidos en los hospitales para su manejo temprano con medidas dedicadas a reducir el proceso inflamatorio y las consecuencias adversas de la hipoxia en estos pacientes.

De otro lado, importante tomar en cuenta las recomendaciones actuales de la OMS ahora que se estableció que ahora es un problema de salud establecido y ya no constituye una emergencia de salud pública de importancia internacional. Puntos importantes reforzados son el monitoreo de la efectividad de las vacunas y continuar con la protección que la mayoría de la población ya tiene actualmente contra COVID 19 (37).

## 8.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. World Health Organization. Coronavirus (COVID-19) Dashboard. <https://covid19.who.int>, 2022 (accessed 15 Jan 2023).
2. World Health Organization (WHO) (2021) Coronavirus disease (COVID-19) weekly epidemiological update and weekly operational update. <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/situation-reports>. (Accessed 15 Jan 2023)
3. Zhang JJ, Dong X, Liu GH, Gao YD. Risk and Protective Factors for COVID-19 Morbidity, Severity, and Mortality. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023;64(1):90-107. doi:10.1007/s12016-022-08921-5
4. Herrera-Añazco P, Uyen-Cateriano A, Mezones-Holguin E, et al. Some lessons that Peru did not learn before the second wave of COVID-19. *Int J Health Plann Manage*. 2021;36(3):995-998. doi:10.1002/hpm.3135
5. Mas-Ubillus G, Ortiz PJ, Huaranga-Marcelo J, et al. High mortality among hospitalized adult patients with COVID-19 pneumonia in Peru: A single centre retrospective cohort study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0265089. doi:10.1371/journal.pone.0265089
6. Toyama M, Vargas L, Ticlihuanca S and Quispe AM. Regional clustering and waves patterns due to COVID-19 by the index virus and the lambda/gamma, and delta/omicron SARS-CoV-2 variants in Peru [version 1; peer review: awaiting peer review]. *Gates Open Res* 2022, 6:74. doi: 10.12688/gatesopenres.13644.1
7. COVID-19 Cumulative Infection Collaborators. Estimating global, regional, and national daily and cumulative infections with SARS-CoV-2



- through Nov 14, 2021: a statistical analysis. *Lancet*. 2022;399(10344):2351-2380. doi:10.1016/S0140-6736(22)00484-6
8. James N, Menzies M, Radchenko P. COVID-19 second wave mortality in Europe and the United States. *Chaos*. 2021;31(3):031105. doi:10.1063/5.0041569
  9. Reyes-Vega MF, Soto-Cabezas MG, Cárdenas F, et al. SARS-CoV-2 prevalence associated to low socioeconomic status and overcrowding in an LMIC megacity: A population-based seroepidemiological survey in Lima, Peru. *EClinicalMedicine*. 2021;34:100801. doi:10.1016/j.eclinm.2021.100801
  10. Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54:46-57. doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028
  11. Sorci G, Faivre B, Morand S. Explaining among-country variation in COVID-19 case fatality rate. *Sci Rep*. 2020;10(1):18909. Published 2020 Nov 3. doi:10.1038/s41598-020-75848-2
  12. Gallo Marin B, Aghagoli G, Lavine K, et al. Predictors of COVID-19 severity: A literature review. *Rev Med Virol*. 2021;31(1):1-10. doi:10.1002/rmv.2146
  13. World Health Organization. Tracking SARS-CoV-2 variants . (n.d.). <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants/> (Accessed on March 2023)

14. Tian W, Jiang W, Yao J, et al. Predictors of mortality in hospitalized COVID-19 patients: A systematic review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2020;92(10):1875-1883. doi:10.1002/jmv.26050
15. Díaz-Vélez C, Urrunaga-Pastor D, Romero-Cerdán A, et al. Risk factors for mortality in hospitalized patients with COVID-19 from three hospitals in Peru: a retrospective cohort study. *F1000Res.* 2021;10:224. Published 2021 Mar 19. doi:10.12688/f1000research.51474.1
16. Mejía F, Medina C, Cornejo E, et al. Oxygen saturation as a predictor of mortality in hospitalized adult patients with COVID-19 in a public hospital in Lima, Peru. *PLoS One.* 2020;15(12):e0244171. doi:10.1371/journal.pone.0244171
17. Ortega-Rojas S, Salazar-Talla L, Romero-Cerdán A, et al. The Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and the Platelet-to-Lymphocyte Ratio as Predictors of Mortality in Older Adults Hospitalized with COVID-19 in Peru. *Dis Markers.* 2022;2022:2497202. doi:10.1155/2022/2497202
18. Jabłońska K, Aballéa S, Auquier P, Toumi M. On the association between SARS-COV-2 variants and COVID-19 mortality during the second wave of the pandemic in Europe. *J Mark Access Health Policy.* 2021;9(1):2002008. doi:10.1080/20016689.2021.2002008
19. CDC-Perú . Prevención y Control de Enfermedades; 2021. Boletín epidemiológico del Perú. Volumen 30-SE 18. Centro Nacional de Epidemiología.  
<https://www.dge.gob.pe/portalnuevo/publicaciones/boletines-epidemiologicos/> (accessed 13 Jan 2023)

20. Gutiérrez-Tudela, J. W. (2021). La pandemia de la COVID-19 en el Perú: análisis epidemiológico de la segunda ola. *Revista De La Sociedad Peruana De Medicina Interna*, 34(4), 129. doi: 10.36393/spmi.v34i4.627
21. Kim L, Garg S, O'Halloran A, et al. Risk Factors for Intensive Care Unit Admission and In-hospital Mortality Among Hospitalized Adults Identified through the US Coronavirus Disease 2019 (COVID-19)-Associated Hospitalization Surveillance Network (COVID-NET). *Clin Infect Dis*. 2021;72(9):e206-e214. doi:10.1093/cid/ciaa1012
22. Araujo-Castillo Roger. Dos años de pandemia, una batalla que aún no termina. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2022 Ene [citado 2023 Ene 24] ; 39(1): 3-6. Disponible en: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172022000100003&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172022000100003&lng=es). Epub 05-Ene-2022. doi: 10.35663/amp.2022.391.2374.
23. de Souza FSH, Hojo-Souza NS, da Silva CM, Guidoni DL. Second wave of COVID-19 in Brazil: younger at higher risk. *Eur J Epidemiol*. 2021;36(4):441-443. doi:10.1007/s10654-021-00750-8
24. Mahamat-Saleh Y, Fiolet T, Rebeaud ME, et al. Diabetes, hypertension, body mass index, smoking and COVID-19-related mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *BMJ Open*. 2021;11(10):e052777. doi:10.1136/bmjopen-2021-052777
25. Vences MA, Pareja-Ramos JJ, Otero P, et al. Factors associated with mortality in patients hospitalized with COVID-19: A prospective cohort in a Peruvian national referral hospital. Factores asociados a mortalidad en

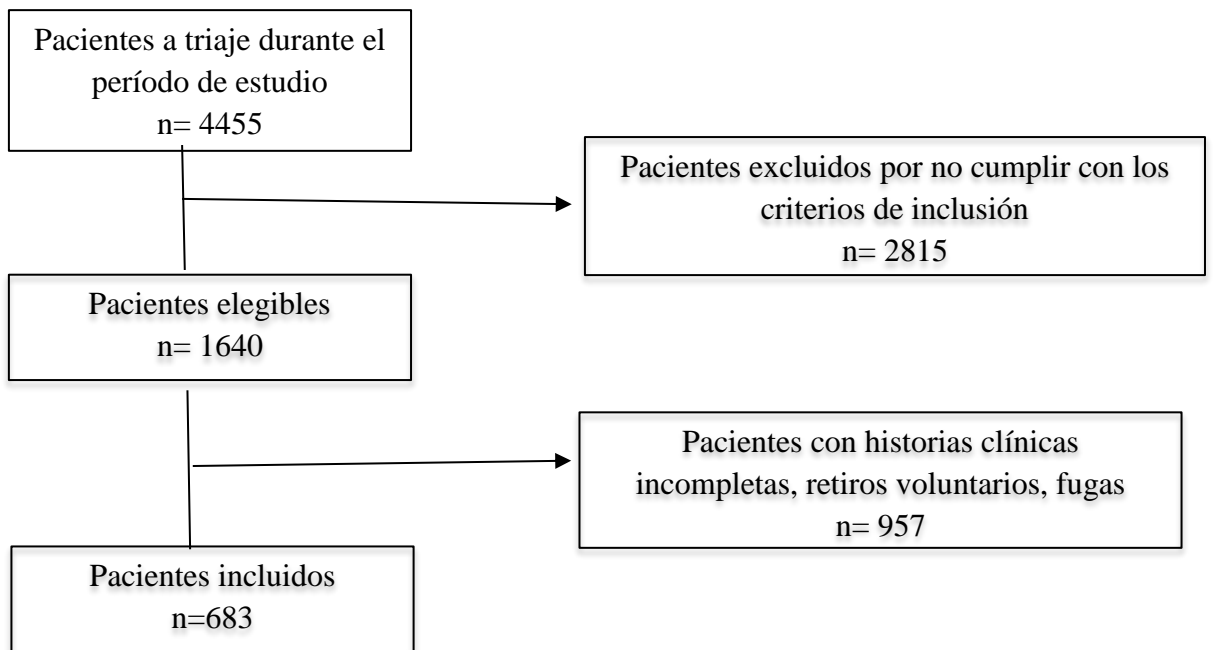
- pacientes hospitalizados con COVID-19: cohorte prospectiva en un hospital de referencia nacional de Perú. *Medwave*. 2021;21(6):e8231. doi:10.5867/medwave.2021.06.8231
26. Hueda-Zavaleta M, Copaja-Corzo C, Bardales-Silva F, Flores-Palacios R, Barreto-Rocchetti L, Benites-Zapata VA. Factores asociados a la muerte por COVID-19 en pacientes admitidos en un hospital público en Tacna, Perú. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* [internet]. 11 de agosto de 2021 [accessed 30 Jan 2023] ;38(2):214-23. Available from: <https://rpmesp.ins.gob.pe/index.php/rpmesp/article/view/7158>
27. Canorio J, Sánchez F, Ramírez-Soto MC. COVID-19, Non-Communicable Diseases, and Behavioral Factors in the Peruvian Population  $\geq 15$  Years: An Ecological Study during the First and Second Year of the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(18):11757. doi:10.3390/ijerph191811757
28. Taype-Rondan Alvaro, Herrera-Añazco Percy, Málaga Germán. Sobre la escasa transparencia en los documentos técnicos para el tratamiento de pacientes con COVID-19 en Perú. *Acta méd. Peru* [Internet]. 2020 Abr [accessed 25 Jan 2023] ; 37( 2 ): 215-222. Available from: [http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1728-59172020000200215&lng=es](http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172020000200215&lng=es).  
<http://dx.doi.org/10.35663/amp.2020.372.982>.
29. Caira-Chuquineyra B, Fernandez-Guzman D, Alvarez-Arias PM, Zarate-Curi ÁA, Herrera-Añazco P, Benites-Zapata VA. Association between prehospital medication and fatal outcomes in a cohort of hospitalized

- patients due to coronavirus disease-2019 in a referral hospital in Peru. *Travel Med Infect Dis.* 2022;50:102472. doi:10.1016/j.tmaid.2022.102472
30. Li H., Chen C., Hu F. Impact of corticosteroid therapy on outcomes of persons with SARS-CoV-2, SARS-CoV, or MERS-CoV infection: a systematic review and meta-analysis. *Leukemia.* 2020;34(6):1503–1511. doi: 10.1038/s41375-020-0848-3. o.fl.
31. Petrilli CM, Jones SA, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ.* 2020; 369: m1966. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1966> PMID: 32444366 7.
32. Xie J, Covassin N, Fan Z, Singh P, Gao W, Li G, et al. Association Between Hypoxemia and Mortality in Patients With COVID-19. *Mayo Clin Proc.* 2020; 95: 1138–1147. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.04.006> PMID: 32376101
33. Kamjai P, Hemvimol S, Bordeerat NK, Srimanote P, Angkasekwina P. Evaluation of emerging inflammatory markers for predicting oxygen support requirement in COVID-19 patients. *PLoS One.* 2022;17(11):e0278145. doi:10.1371/journal.pone.0278145
34. Dorward D.A., Russell C.D., Um I.H., Elshani M., Armstrong S.D., Penrice-Randal R., Millar T., Lerpiniere C.E.B., Tagliavini G., Hartley C.S., et al. Tissue-Specific Immunopathology in Fatal COVID-19. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2020;203:192–201. doi: 10.1164/rccm.202008-3265OC

35. Szakmany T, Tuckwell W, Harte E, et al. Differences in Inflammatory Marker Kinetics between the First and Second Wave of COVID-19 Patients Admitted to the ICU: A Retrospective, Single-Center Study. *J Clin Med.* 2021;10(15):3290. doi:10.3390/jcm10153290
36. Asghar MS, Yasmin F, Haris A, Nadeem A, Taweeseedt PT, Surani S. Comparison of first and second waves of COVID-19 through severity markers in ICU patients of a developing country. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(5):576-584. doi:10.1080/20009666.2021.1949793
37. [https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-recomendaciones-oms-sobre-vacunacion-contra-covid-19-infografia.](https://www.paho.org/es/documentos/actualizacion-recomendaciones-oms-sobre-vacunacion-contra-covid-19-infografia)

## ANEXOS

**Figura 1:** Diagrama de flujo de pacientes



**Tabla 1:** Características generales de pacientes hospitalizados con neumonía SARS-CoV2

VARIABLES	n= 683
Edad (años) <sup>b</sup>	58 [48-68]
Sexo	
-Masculino	429 (62.81)
-Femenino	254 (37.19)
Duración de los síntomas antes del ingreso (días) <sup>b</sup>	7 [6-10]
Síntomas y signos	
-Disnea	584 (85.88)
-Malestar general	507 (74.67)
-Tos	453 (66.72)
-Fiebre	396 (58.32)
-Dolor de garganta	128 (18.74)
-Diarrea	62 (9.14)
-Cefalea	49 (7.17)
-Dolor torácico	31 (4.58)
Comorbilidades	
-Hipertensión arterial	141 (20.64)
-Diabetes Mellitus	101 (14.79)
-Obesidad	152 (22.25)
-Enfermedad renal crónica	14 (2.05)
-Enfermedad coronaria crónica	3 (0.44)
-Insuficiencia cardiaca	3 (0.44)
-Enfermedad cerebrovascular	2 (0.29)
-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	25 (3.66)
-Asma bronquial	11(1.61)
-Cáncer	9 (1.32)
-Antecedente de covid-19	7 (1.03)
-Infección HIV	6 (0.88)
-Demencia	2 (0.29)
Automedicación	
-Antibióticos antes de la hospitalización	254 (37.24)
-Corticoides antes de la hospitalización	208 (30.50)
Casos	
-Sospechoso	224 (32.80)
-Confirmado	459 (67.20)
Mortalidad	
-Vivos	249 (36.46)
-Fallecidos	434 (63.54)

Valores en números y porcentaje (%)

<sup>a</sup> Media ± desviación estándar

<sup>b</sup> Mediana (rango intercuartílico)



**Tabla 2:** Asociación entre mortalidad en pacientes hospitalizados con neumonía SARS-CoV2

<i>Variables</i>	Vivos	Fallecidos	Valor p
	(n=249)	(n=434)	
Edad			
-< 60 años	175 (47.55)	193 (52.45)	0.000
-≥ 60 años	74 (23.49)	241 (76.51)	
Sexo			
-Masculino	155 (36.13)	274 (63.87)	0.869
-Femenino	94 (37.01)	160 (62.99)	
Duración de los síntomas antes del ingreso (días) <sup>b</sup>	7 [5-10]	7 [6-10]	0.068
Comorbilidades			
-Hipertensión arterial	38 (26.95)	103 (73.05)	0.005
-Diabetes Mellitus	31 (30.69)	70 (69.31)	0.218
-Obesidad	54 (35.53)	98 (64.47)	0.849
-Enfermedad renal crónica	7 (50.00)	7 (50.00)	0.400
-Enfermedad coronaria crónica	1 (33.33)	2 (67.67)	0.91
-Insuficiencia cardiaca	2 (66.67)	1 (33.33)	0.302
-Enfermedad cerebrovascular	0	2 (100.00)	0.536
-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	11 (44.00)	14 (56.00)	0.526
-Asma bronquial	7 (63.64)	4 (36.36)	0.109
-Cáncer	2 (22.22)	7 (77.78)	0.499
-Antecedente de covid-19	3 (42.86)	4 (57.14)	0.71
-Infección HIV	3 (50.00)	3 (50.00)	0.674
-Demencia	0	2 (100.00)	0.536
Automedicación			
-Antibióticos antes de la hospitalización	90 (35.43)	164 (64.57)	0.742
-Corticoides antes de la hospitalización	68 (32.69)	140 (67.31)	0.196

Valores en números y porcentaje (%)

<sup>a</sup> Media ± desviación estándar

<sup>b</sup> Mediana (rango intercuartílico)

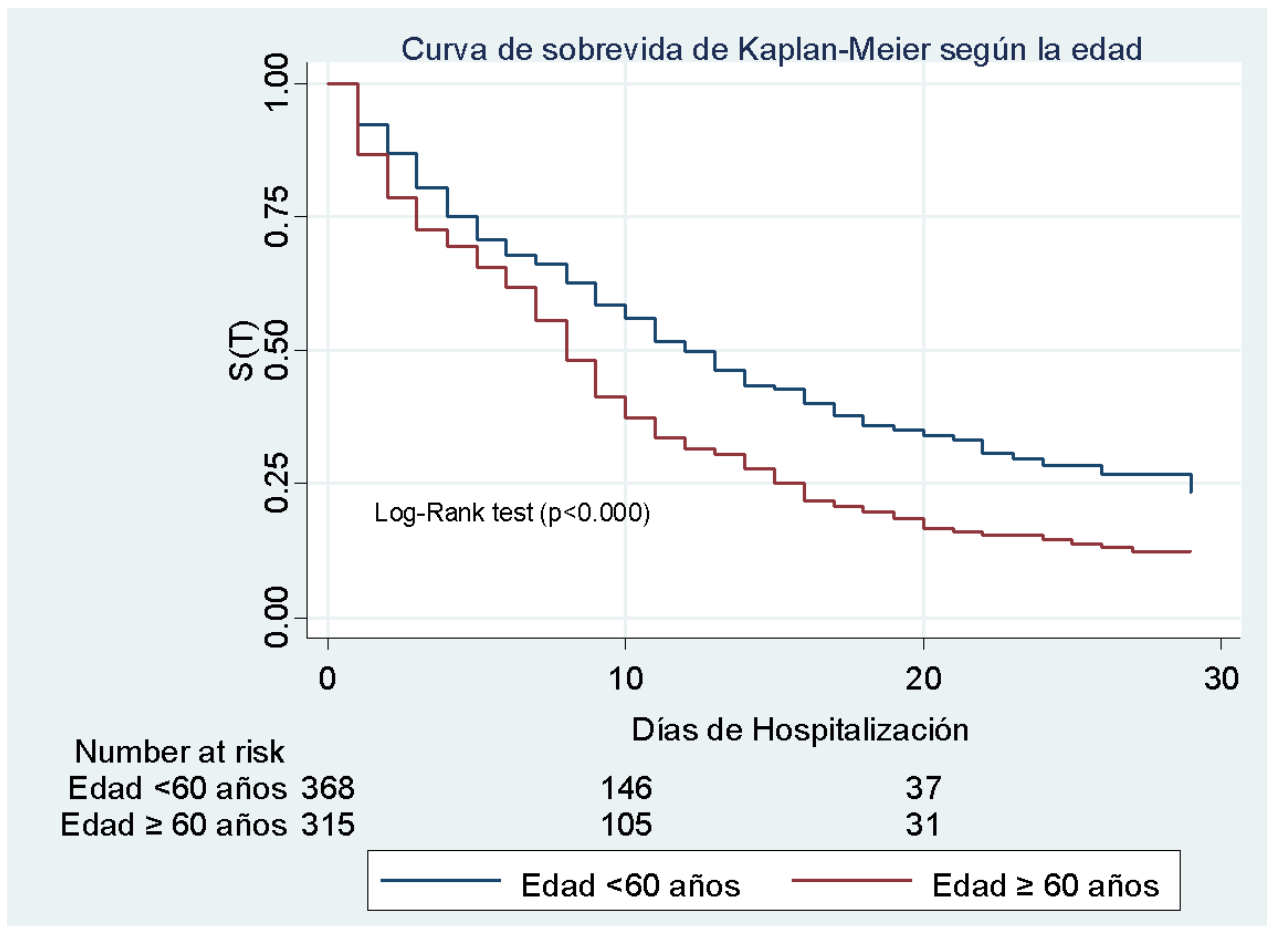
Tabla 3: Asociación entre mortalidad y perfil laboratorial en pacientes hospitalizados con neumonía SARS-CoV2

<i>Variables</i>	<b>Total (n= 683)</b>	<b>Vivos</b>		<b>Fallecidos (n=434)</b>	<b>Valor p</b>
		<b>(n=249)</b>			
SafiO2 (SatO2/FiO2)					
• ≤ 300	200 (29.28)	30 (15.00)	170 (85.00)		0.000
• > 300	483 (70.72)	219 (45.34)	264 (54.66)		
Hemoglobina (gr/dl)					
• ≤ 10	26 (3.92)	14 (53.85)	12 (46.15)		0.071
• > 10	637 (96.08)	232 (36.42)	405 (63.58)		
Leucocitos (por mm <sup>3</sup> )					
• ≤ 10,000	328 (49.03)	168 (51.22)	160 (48.78)		0.000
• > 10,000	341 (50.97)	80 (23.46)	261 (76.54)		
Linfocitos (por mm <sup>3</sup> )					
• ≤ 1,000	432 (64.38)	142 (32.87)	290 (67.13)		0.002
• > 1,000	239 (35.62)	107 (44.77)	132 (55.23)		
Plaquetas (por mm <sup>3</sup> )					
• < 200,000	158 (25.20)	64 (40.51)	94 (59.49)		0.499
• 200,000- 450,000	422 (67.30)	154 (36.49)	268 (63.51)		
• ≥ 450,000	47 (7.50)	15 (31.91)	32 (68.09)		
Glucosa (mg/dl)					
• <140	341 (57.60)	144 (42.23)	197 (57.77)		0.001
• 319	122 (20.61)	39 (31.97)	83 (68.03)		
• ≥180	129 (21.79)	31 (24.03)	98 (75.87)		
Creatinina (mg/dl)					
• < 1.0	519 (78.28)	197 (37.96)	322 (62.04)		0.185
• ≥ 1.0	144 (21.72)	46 (31.94)	98 (68.06)		
TGP (UI/L)					
• < 35	170 (31.25)	59 (34.71)	111 (65.29)		0.305
• ≥ 35	374 (68.75)	147 (39.30)	227 (60.70)		
Dímero-D (ug/ml)					
• < 1	261 (54.83)	119 (45.59)	142 (54.41)		0.000
• ≥ 1	215 (45.17)	58 (26.98)	157 (73.02)		
Fibrinógeno (mg/dl)					
• < 400	21 (4.02)	10 (47.62)	11 (52.38)		0.312
• ≥ 400	501 (95.98)	184 (36.73)	317 (63.27)		
Proteína C reactiva (mg/dl)					
• ≤ 10	233 (34.11)	124 (53.22)	109 (46.78)		0.000
• > 10	450 (65.89)	125 (27.78)	325 (72.22)		
Deshidrogenasa láctica (U/L)					
• ≤ 446	304 (44.51)	186 (61.18)	118 (38.82)		0.000
• > 446	379 (55.49)	63 (16.62)	316 (83.38)		
Ferritina (ug/L)					
• ≤ 1000	159 (23.28)	75 (47.17)	84 (52.83)		0.001
• > 1000	524 (76.72)	174 (33.21)	350 (66.79)		
Albúmina (mg/dl)					
• ≤ 3,5	513 (75.11)	204 (39.77)	309 (60.23)		0.002
• > 3,5	170 (24.89)	45 (26.47)	125 (73.53)		

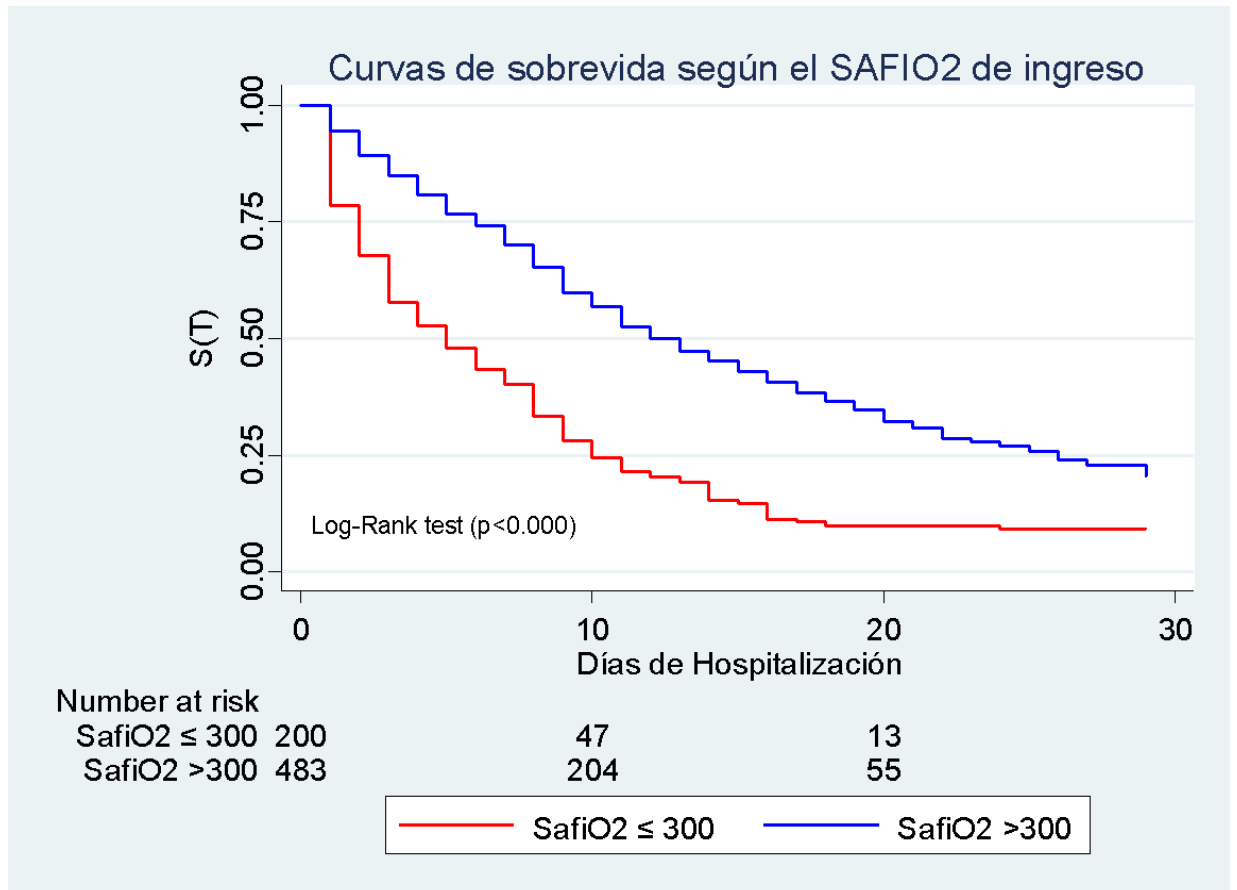
Valores en números y porcentajes (%)

## Análisis de Sobrevida

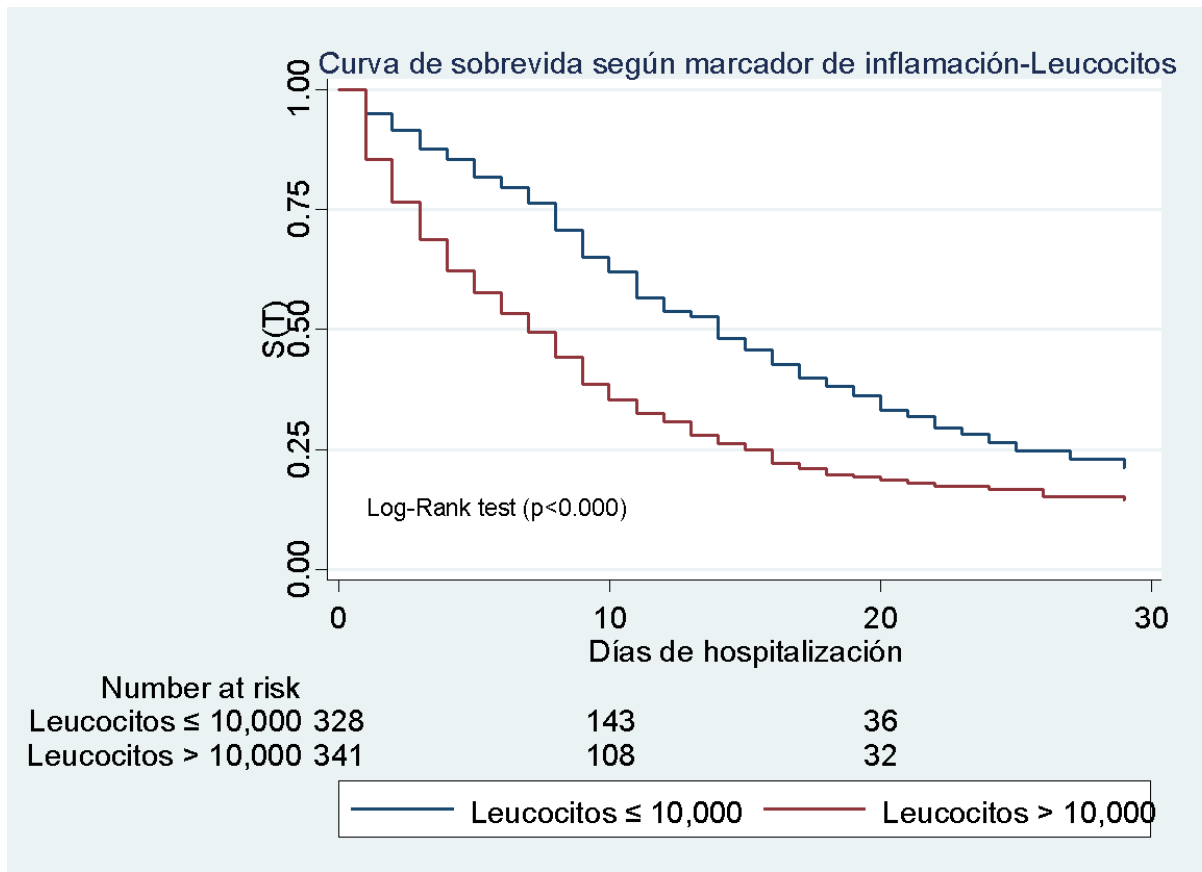
1.- Curvas de sobrevida para edad categorizada en menores de 60 años y mayores o iguales de 60 años



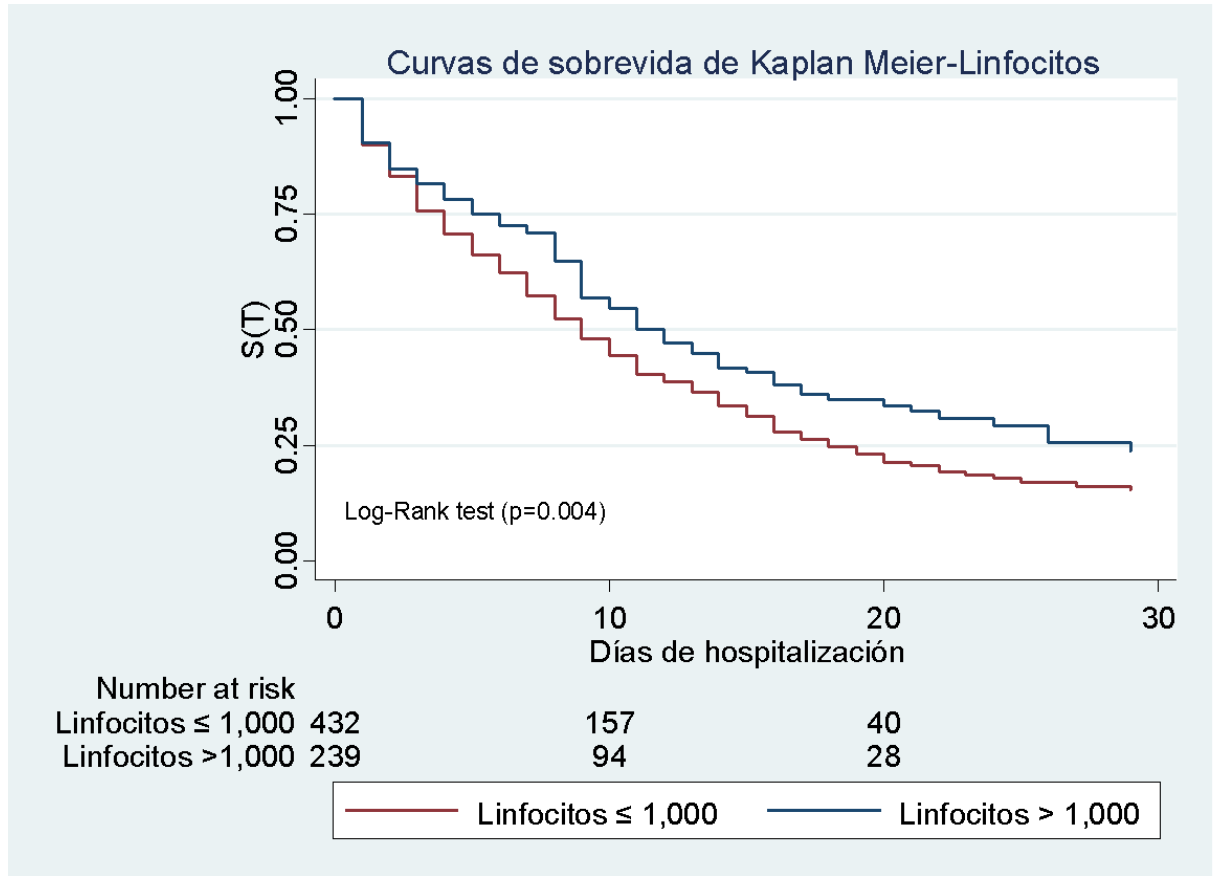
## 2.- Curvas de sobrevida para SafiO2



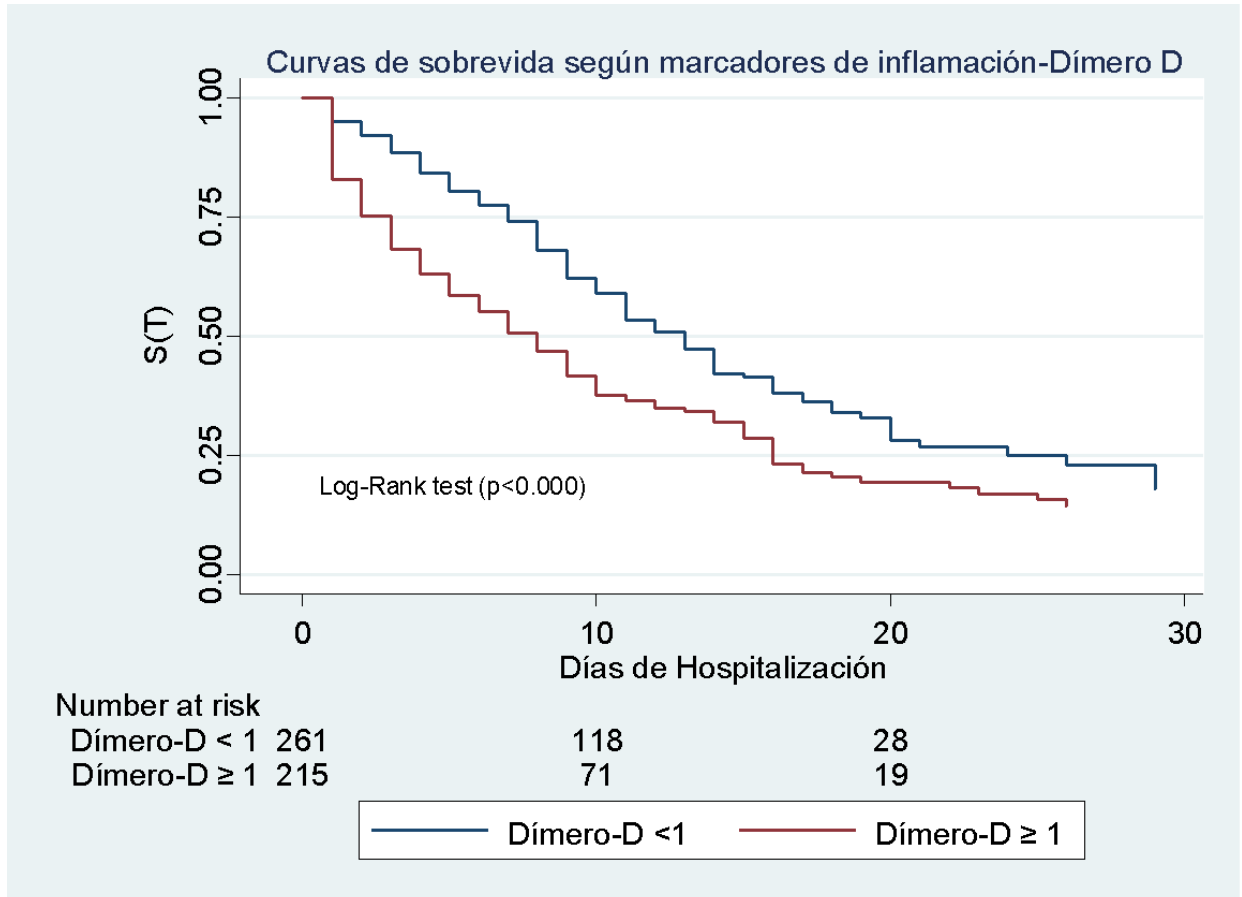
### 3.- Curvas de sobrevida según Marcadores de inflamación-Leucocitos



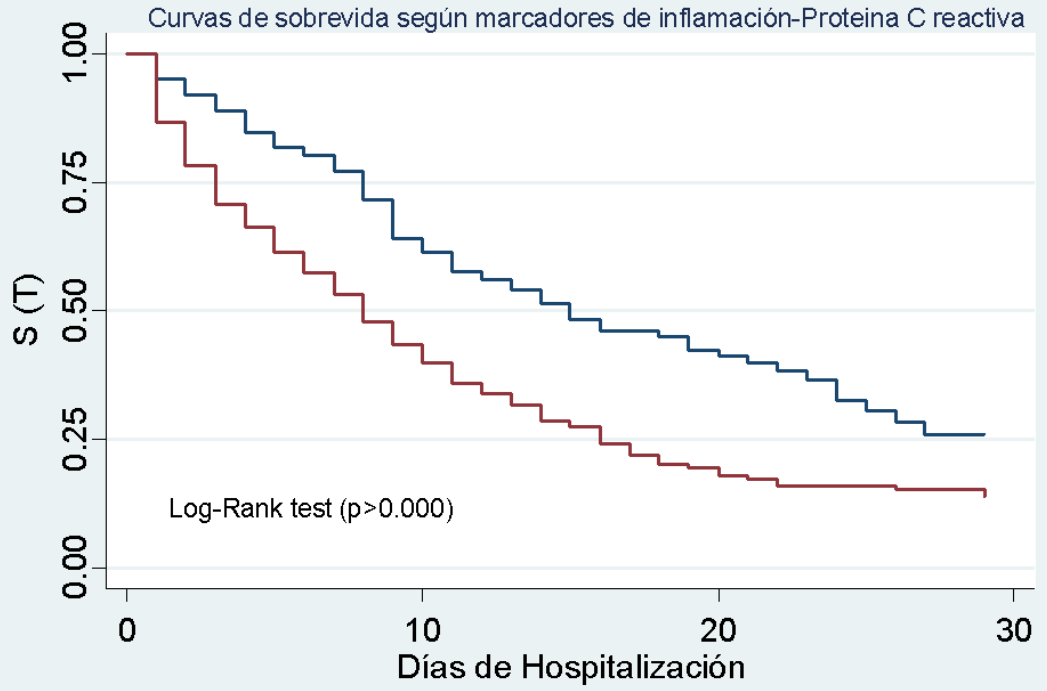
#### 4.- Curvas de sobrevida según Marcadores de inflamación-Linfocitos



5.- Curvas de sobrevida según Marcadores de inflamación-Dímero D



6.- Curvas de sobrevida según marcadores de inflamación-Proteína C reactiva



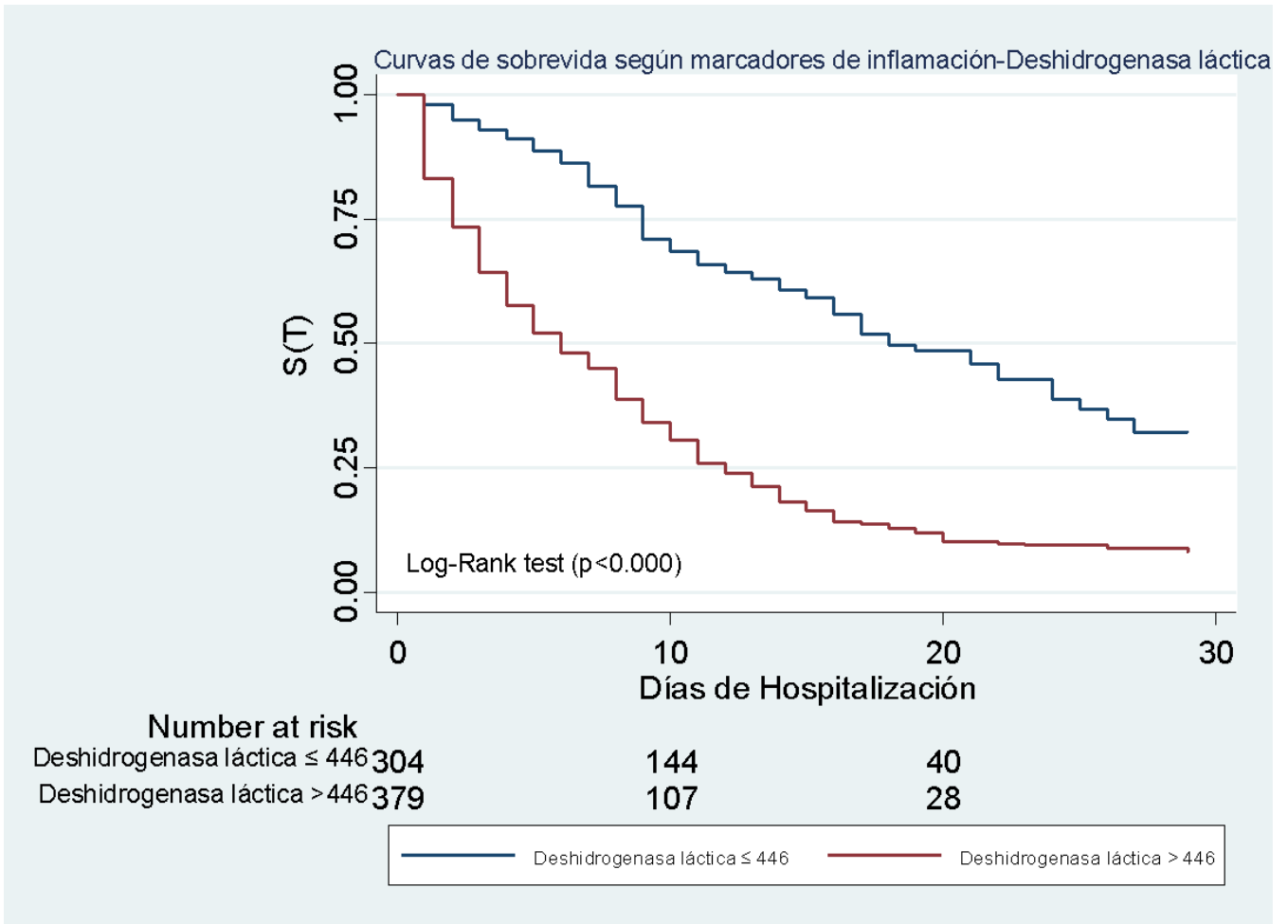
**Number at risk**

Proteína C reactiva $\leq 10$	233	95	34
Proteína C reactiva $> 10$	450	156	34

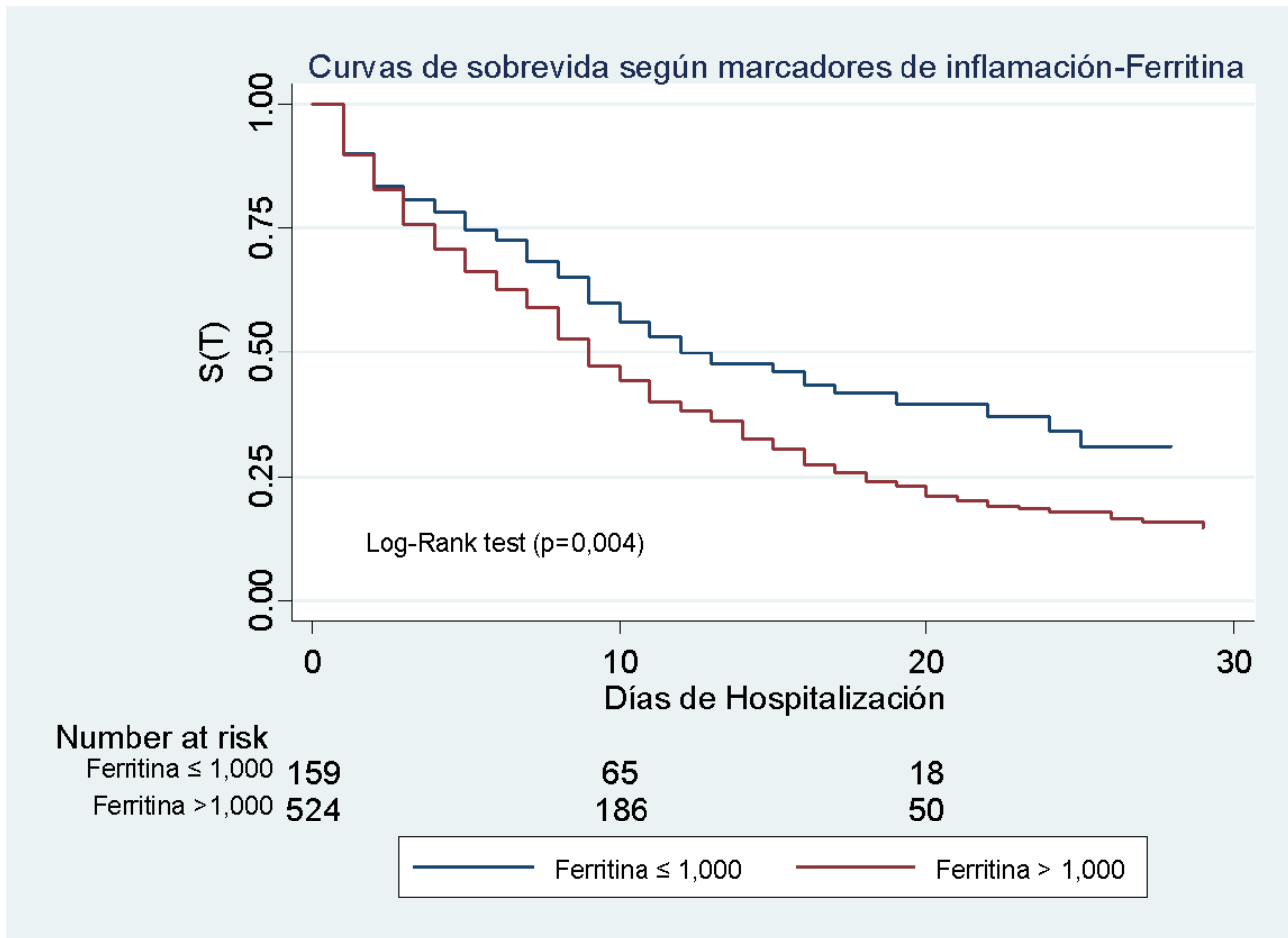




7.- Curvas de sobrevida según marcadores de inflamación-Deshidrogenasa láctica



8.- Curvas de sobrevida según marcadores de inflamación-Ferritina



**TABLA 4.** Factores de riesgo clínicas y demográficas para mortalidad en pacientes con neumonía Covid-19 durante la segunda ola en un hospital nivel III Lima Perú \*

<b>Variables</b>	<b>OR No ajustado</b>	<b>p</b>	<b>OR ajustado**</b>	<b>p</b>
Edad > 60 años	2.98 [2.08 – 4.27]	0.000	2.98 [2.13 - 4.17]	0.000
Tiempo de enfermedad	1.03 [0.99 - 1.08]	0.076	1.04 [1.00 - 1.08]	0.044

\*Regresión Logística Múltiple. Ajustados a sexo, obesidad, diabetes, HTA, ICC, ECC, EPOC, antecedente de TBC, ERC, uso de corticoides y presencia de fiebre.

\*\* Prueba de bondad de ajuste (p = 0.86)

**Tabla 5:** Factores pronósticos de la sobrevida en pacientes con neumonía Covid-19 durante la segunda ola en un hospital nivel III Lima Perú

<b>Variables</b>	<b>HR no ajustado</b>	<b>p</b>	<b>HR ajustado</b>	<b>p</b>
SafiO2 (SatO2/FiO2) *				
> 300	0.99 [0.996 – 0.999]	0.009	0.62 [0.50 – 0.75]	0.000
Proteína C Reactiva **				
> 10 mg/dl	1.01[0.99 – 1.02]	0.207	1.56 [1.25 – 1.94]	0.000
Deshidrogenasa Láctica ***				
> 446 U/l	1.00 [1.001 – 1.002]	0.000	2.65 [2.13 – 3.30]	0.000

\*Ajustado a niveles de PCR, número de leucocitos y plaquetas, niveles de DHL y niveles de albúmina

\*\* Ajustado a niveles de SafiO2, número de leucocitos y plaquetas, niveles de DHL y niveles de albúmina

\*\*\* Ajustado a niveles de SafiO2, niveles de PCR, número de leucocitos y plaquetas y niveles de albúmina